

**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik mit Friedrich-
Baur-Institut
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich**

**Die Beteiligung neuronaler Netzwerke an der
Pathogenese von Hemiballismus
-
eine Analyse mittels Diffusion-Tensor-Bildgebung**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin**

**an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Florian Wick**

**aus
Landshut**

2019

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:
Professor Dr. med. Kai Bötzel

Mitberichterstatter:
Prof. Dr. Michael Ewers
Prof. Dr. Olaf Dietrich

Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:
Dr. med. Verena Eveline Rozanski

Dekan:
Professor Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung:
10.01.2019

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Die Beteiligung neuronaler Netzwerke an der Pathogenese von Hemiballismus - eine Analyse mittels Diffusion-Tensor-Bildgebung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 18.03.2019

Ort, Datum

Florian Wick

Florian Wick (Doktorand)

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Als Originalarbeit:

A connectivity-based approach to the pathophysiology of hemiballism

Basal Ganglia 04/2016, Pages 107-113

¹ Verena Eveline Rozanski, ¹ Florian Wick, ² Nadia Moreira da Silva, ¹ Seyed-Ahmad Ahmadi,
¹ Stefan Kammermeier, ² Joao Paulo Silva Cunha, ¹ Kai Bötzel, ¹ Christian Vollmar

¹ *Department of Neurology, Klinikum Grosshadern, University of Munich, Germany*

² *INESC TEC and Faculty of Engineering, University of Porto, Rua Dr. Roberto Frias, 4200-465 Porto, Portugal*

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Einleitung.....	- 1 -
1.1 Vom ‚klassischen‘ zu aktuellen Modellen der Basalganglienfunktion.....	- 1 -
1.2 Hemiballismus als Fehlfunktion subkortikaler Netzwerke	- 4 -
1.3 Diffusionsgewichtete Magnetresonanz- (diffusion weighted MRI, DW-MRI) und Diffusions-Tensor-Bildgebung (diffusion tensor imaging, DTI).....	- 8 -
1.3.1 Grundlagen von DW-MRI und DTI.....	- 8 -
1.3.2 Klinische Anwendungsmöglichkeiten von DW-MRI und DTI	- 11 -
1.4 Fragestellung der Arbeit.....	- 12 -
2. Methodik	- 13 -
2.1 Datenerhebung	- 13 -
2.2 Datenverarbeitung	- 15 -
2.2.1 Bestimmung der ROI (Region Of Interest) (Abbildung 4-1)	- 16 -
2.2.1.1 Identifikation der Läsion	- 16 -
2.2.1.2 Anatomische Charakterisierung.....	- 16 -
2.2.2 Koregistrierung und Normalisierung (Abbildung 4-2).....	- 17 -
2.2.3 Datenvorverarbeitung der Diffusionsaufnahmen	- 17 -
2.2.4 Probabilistisches Fibretracking (Abbildung 4-3)	- 18 -
2.3 Quantifizierung von Faserverbindungen (Abbildung 4-5)	- 18 -
2.4 Statistische Auswertung.....	- 19 -
3. Ergebnisse.....	- 20 -
3.1 Patientenauswahl	- 20 -
3.2 Lokalisation der Läsionen	- 23 -
3.3 Konnektivität und ihre Verteilungsmuster	- 28 -
3.4 Spezielle Betrachtung der Konnektivität und der Verteilungsmuster von Gruppe A	- 28 -
4. Diskussion	- 36 -
4.1 Grundlegende Erkenntnisse.....	- 36 -
4.2 Lokalisation der Läsionen und Stellenwert des STN bei Hemiballismus.....	- 36 -
4.3 Konnektivität und ihre Verteilungsmuster	- 37 -
4.4 Pathophysiologische Überlegungen zu Hemiballismus	- 38 -
4.5 Die Rolle des mesialen frontalen Cortex	- 38 -

4.6 Anregungen zum aktuellen pathophysiologischen Modell des Hemiballismus..	- 40 -
4.7 Limitationen unserer Studie	- 38 -
5. Zusammenfassung	- 42 -
Literaturverzeichnis	IX
Abbildungsverzeichnis	XXI
Tabellenverzeichnis	XXIII
Anhang Methodik	XXIV
Danksagung.....	XXI

Abkürzungsverzeichnis

bedpostX	Bayesian Estimation of Diffusion Parameters Obtained using Sampling Techniques – X
CT	Computertomografie
cMRT	craniale/-s Magnetresonanztomografie/-tomogramm
DA	Dopamin
DOF	degrees of freedom
DTI	diffusion tensor imaging
DWI	diffusion weighted images
enk	Enkephalin
fMRI	functional magnetic resonance imaging
FA	fractional anisotropy
FDT	FMRIB Diffusion Toolbox
FLIRT	FMRIB's Linear Image Registration Tool
FNIRT	FMRIB's nonlinear image registration tool
FSL	FMRIB Software Library
GABA	γ -Aminobuttersäure
GPe	Globus pallidus externus
GPI	Globus pallidus internus
glu	Glutamat
HCB	Hemichorea/-ballismus
ISD	Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
M1	Primär-motorischer Cortex
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomografie/-tomogramm
PMC	Primär motorischer Cortex

Abkürzungsverzeichnis

pre-SMA	Pre-supplementary motor area, Prä-(supplementär)-motorischer Cortex
probtrackx	probabilistic tracking with crossing fibres
ROI	region of interest
S1	Primär-somatosensorischer Cortex
SENSE	sensitivity encoding
SMA	Supplementary motor area, Supplementär-motorischer Cortex
SSMA	Supplementär-sensomotorische Felder
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticularis
subst P	Substanz P
STN	Nucleus subthalamicus
TE	echo time
Thal	Thalamus
TR	repetition time

1. Einleitung

1.1 Vom ‚klassischen‘ zu aktuellen Modellen der Basalganglienfunktion

In den Schaltkreisen der Basalganglien erfolgt die Koordination und Feinabstimmung von Bewegungsabläufen, bei der hemmende und aktivierende Impulse auf Bewegungsprogramme abgegeben werden (Albin *et al.*, 1989; Alexander & Crutcher, 1990; Gurney *et al.*, 2001; Nambu *et al.*, 2002; Haber, 2003; Lanciego *et al.*, 2012).

Unser grundlegendes Verständnis der physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge stammt aus den Experimenten an Rhesusaffen von Whittier, Mettler und Carpenter (Whittier & Mettler, 1949; Carpenter *et al.*, 1950). In einer Reihe von Experimenten wurden strategisch Läsionen im Bereich der Basalganglien durch Injektion neurotoxischer Substanzen induziert, um Auswirkungen auf Bewegungsprogramme zu beobachten. Die daraus entstandenen Tiermodelle trugen wesentlich zum weiteren Verständnis der Basalganglienfunktion und -konnektivität bei.

Das klassische Modell der Basalganglienfunktion lieferte Alexander in den späten 1980er Jahren. Er grenzte darin einen direkten von einem indirekten Weg voneinander ab, welchen fortan ein gegensätzlicher Effekt auf das Ausgangssignal der Basalganglien, und somit der Motorik, zugesprochen wurde (Alexander *et al.*, 1986; Albin *et al.*, 1989; DeLong, 1990). Der direkte Weg führt über striatale Exzitation zu einer Inhibition des tonischen Signals der Ausgangskerne Globus pallidus internus (GPi) und Substantia nigra pars reticularis (SNr). Dies führt zu einer verstärkten thalamokortikalen Rückprojektion (→ Fazilitation von Bewegung). Der indirekte Weg führt über Verschaltungen in Striatum und Globus pallidus externus (GPe), mittels Disinhibition des STN-Signals (Nucleus subthalamicus), zur Verstärkung des tonischen GPi/SNr-Ausgangssignals. Die thalamokortikale Rückprojektion wird dadurch verringert (→ Inhibition von Bewegung) (Chevalier *et al.*, 1985; Deniau & Chevalier, 1985; Alexander & Crutcher, 1990; Gurney *et al.*, 2001).

Obwohl zahlreiche Studien (auf überwiegend anatomischer Grundlage) dieses Modell von Alexander bestärkten, konnten verschiedene pathophysiologische Beobachtung dadurch nicht erklärt werden. Insbesondere in der Erklärung hypo- und hyperkinetische Phänomene (Parkinson, Hemiballismus) ergaben sich Lücken und Widersprüche (Suarez *et al.*, 1997; Vitek *et al.*, 1999; Hashimoto *et al.*, 2001; Wichmann & DeLong, 2003).

Über die Form des direkten und indirekten Verschaltungswegs hinaus, erweiterte sich die Komplexität dieses Modells. Neben den rein motorischen Schleifen wurden auch assoziativkortikale, okulomotorische und limbische Schleifen nachgewiesen (Alexander & Crutcher, 1990). Diese Schleifen zeigten sich nicht als strikt voneinander getrennt, sondern wiesen Querverbindungen auf (Yelnik, 2002; Draganski *et al.*, 2008).

Weiterhin konnten der direkte und indirekte um den hyperdirekten Weg ergänzt werden, der durch direkte exzitatorische STN-Eingangssignale aus zerebralen Rindenfeldern charakterisiert ist. So kann durch Regulierung kortikosubthalamische Erregung direkter Einfluss auf das GPi/SNr-Signal genommen werden (Nambu *et al.*, 2002; Nambu, 2004; Redgrave *et al.*, 2010; Inoue *et al.*, 2012) (siehe Abbildung 1).

Ein darauf aufbauendes Basalganglienmodell postuliert ein Zusammenspiel der drei Hauptwege der Basalganglien: Der ‚hyperdirekte‘ Weg via STN und Ausgangskernen (GPi und SNr) sorgt durch hemmenden Impuls für ein „unvoreingenommenes“/ neutrales Ziel, in Form einer neuronalen Gleichschaltung der motorischen Thalamuskern.

Ein zeitgleich, von motorischen Rindenfeldern initiiertes neuronales Signal durchläuft den etwas längeren ‚direkten‘ Weg und gibt die exzitatorische thalamokortikale Projektion frei.

Ein zeitgleich startender dritter Impuls durchläuft den längsten (=indirekten) Weg und sorgt für Beendigung dieses thalamokortikalen Signals durch Inhibition motorischer Thalamuskern (Nambu *et al.*, 2002; Inoue *et al.*, 2012).

Heute wissen wir, dass sehr viel mehr Querverbindungen innerhalb der Basalganglien existieren als das klassische Modell von Alexander ursprünglich beinhaltete (Kortex-STN, STN-Thalamus, STN-Ncl. Pedunculo pontinus, STN-GPe, STN-Striatum). Welche Rolle diese bei der Entstehung hypokinetischer und hyperkinetischer Krankheitsbilder spielen ist bislang wenig verstanden (Postuma & Lang, 2003; Wichmann & DeLong, 2003).

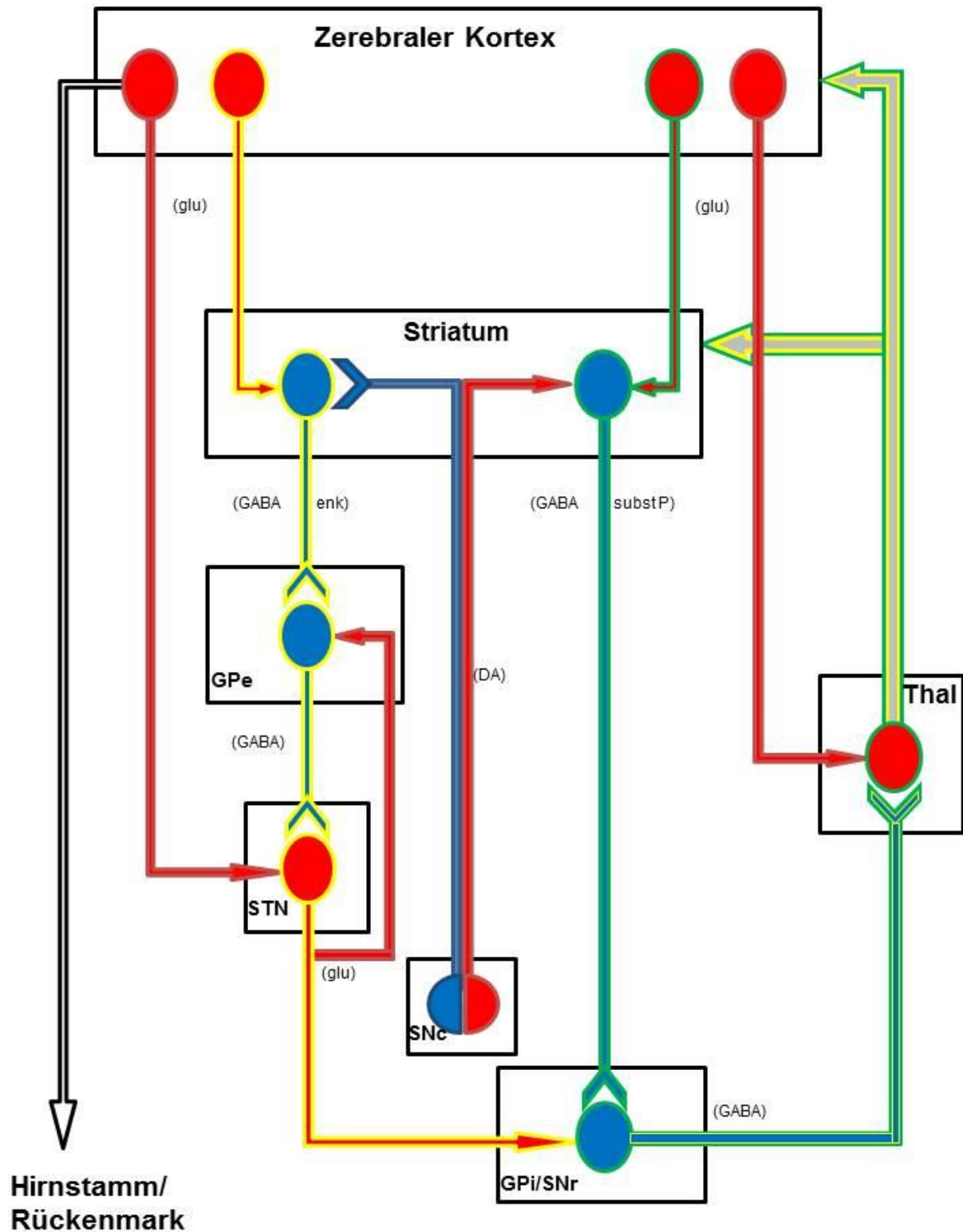


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Basalgangliennetzwerks und dessen Neurotransmitter modifiziert nach Alexander GE und Crutcher MD 1990 ; inhibitorische Neurone: blau; exzitatorische Neurone: rot; direkter ,pathway': Grüne Umrandung; indirekter ,pathway': Gelbe Umrandung
Abkürzungen: DA, Dopamin; enk, Enkephalin; GABA, γ -Aminobuttersäure; GPe, Globus pallidus externus; GPi, Globus pallidus internus; glu, Glutamat; SNc, Substantia nigra pars compacta; SNr, Substantia nigra pars reticularis; subst P, Substanz P; STN, Nucleus subthalamicus; Thal, Thalamus.

1.2 Hemiballismus als Fehlfunktion subkortikaler Netzwerke

Als Hemiballismus wird eine hyperkinetische Bewegungsstörung bezeichnet, die durch unwillkürliche, einseitige, schleudernde Bewegungen der Extremitäten, mit hoher Amplitude und proximaler Betonung charakterisiert ist. Gemeinhin werden Arme und Beine in gleicher Ausprägung bewegt. Eine Gesichtsbeteiligung ist in ca. 50% der Fälle zu beobachten. Während körperlicher Aktivität zeigt sich die Symptomatik gesteigert, während körperlicher Entspannung gedämpft, bis hin zu völligem Verschwinden im Schlaf. Die Bewegungsamplitude variiert interindividuell stark und kann auch intraindividuell von Bewegungen mit größerer Amplitude hin zu hemichoreatischen Bewegungen mit kleinerer Amplitude voranschreiten. Eine Unterscheidung zwischen Hemiballismus und Hemichorea (kleinere Bewegungsamplitude) ist aus klinischer Sicht schwierig und hat sich aus wissenschaftlicher Sicht als wenig sinnvoll erwiesen (Postuma & Lang, 2003). Aufgrund gleicher Pathophysiologie, ähnlicher klinischer Präsentation und gleicher Behandlung geht man von unterschiedlichen Schweregraden aus (Whittier, 1947; Martin, 1957) und subsumiert in klinischem Kontext meist unter dem Begriff ‚Hemiballismus‘ (Postuma & Lang, 2003; Hawley & Weiner, 2012).

Es handelt sich um ein sehr seltenes Krankheitsbild, das u.a. bei circa 1% aller Schlaganfallpatienten beobachtet werden kann (Ghika-Schmid *et al.*, 1997). Neben vaskulären Ereignissen, können auch lokale oder systemische Infektionen bzw. Entzündungsgeschehen, sowie metabolische Entgleisungen als Ursache von Hemiballismus gesehen werden (Shannon, 2005). Die zweithäufigste Entität stellen, nach der vaskulären Genese, schwere hyperglykämische Stoffwechselentgleisungen bei überwiegend älteren Mensch (>65 J.), nicht selten im Rahmen der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus Typ 2, dar. Die genaue Pathophysiologie dahinter ist bislang nicht verstanden (Ahlskog *et al.*, 2001; Oh *et al.*, 2002; Postuma & Lang, 2003; Kandiah *et al.*, 2009). Bei HIV-positiven Patienten kann Hemiballismus, meist infolge einer opportunistischen Infektion mit Toxoplasmose und konsekutiv zerebralen Läsionen, apparent werden. Eine kausale, antiretrovirale Therapie mit zugleicher Behandlung der Toxoplasmose zeigt hinsichtlich Hemiballismus gute Wirksamkeit. Die Erstbeschreibung von Hemiballismus erfolgte 1927 durch Purdon Martin nach einer Läsion des STN (Martin, 1927). In der Folge wurde Hemiballismus als pathognomonisch für Läsionen des STN gesehen und als ‚syndrome of body of Luys‘ betitelt (Martin, 1927) (Hawley & Weiner, 2012). Tierexperimente und Einzelfallstudien waren die primäre Grundlage dieser Erkenntnisse. In den folgenden Jahrzehnten wurden einzelne (seltene) Beobachtungen von Hemiballismus mit Schädigungen außerhalb des STN (Martin, 1957; Goldblatt *et al.*, 1974) als nicht kausal betrachtet und das ursprüngliche pathophysiologische Modell wurde zunächst beibehalten. Auch die zunehmende autopsische Detektion von solchen Läsionen bei klinisch auffälligen Patienten brachte keine Gedankenwende im STN-

Modell. Martin stellte zwischenzeitlich die Hypothese auf, dass Läsionen des STN mit deutlich stärkerer Ausprägung von Hemiballismus einhergehen würden als andernorts lokalisierte Läsionen. Dies basierte auf einer Fallbeschreibung drei seiner Patienten mit Hemiballismus, sowie auf tierexperimentellen Erkenntnissen (Martin, 1957; Crossman *et al.*, 1984). Aufgrund vieler offensichtlicher Bias-Faktoren konnte dies am Menschen jedoch nicht verifiziert werden.

1994 betrachteten Lee und Marsden die aktuelle Studienlage von Bewegungsstörungen bei Menschen, die aus Schädigungen des Thalamus oder der subthalamischen Region einhergingen (Lee & Marsden, 1994). Nach Untersuchung von 62 Patientendaten kamen sie zu der Erkenntnis, dass Läsionen des Thalamus und der subthalamischen Region zu verschiedensten Formen von Bewegungsstörungen führen kann. Nach isolierten Thalamusschädigungen wurden Dystonien am häufigsten beobachtet. Ballismus/Chorea hingegen selten, sondern vielmehr als Folge von kontralateralen Schädigungen des STN bzw. seiner Efferenzen, was zu einem geringeren exzitatorischen Eingangssignal für den GPi führt und letztlich zu einer Mehraktivität ventrolateraler und ventroanteriorer Thalamuskern mit Fazilitation von Bewegung. Dies entsprach dem ursprünglichen pathophysiologischen Modell von Martin.

Mit Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren, insbesondere der Magnetresonanztomografie, konnten auch in anderen anatomischen Strukturen Läsionen bei Hemiballismus identifiziert werden und damit in zeitlichem Zusammenhang gebracht werden, so im Thalamus, Ncl. caudatus, Putamen, Globus pallidus und im Kortex (Postuma & Lang, 2003; Chung *et al.*, 2004; Parees *et al.*, 2010). Postuma und Lang veröffentlichten und verglichen 2003 die Daten von sechs Fallserienanalysen zu Hemiballismus. Bei einer Gesamtpatientenzahl von 120 zeigten lediglich 18% STN-Läsionen, 8% mögliche STN-Läsionen, 53% Läsionen außerhalb des STN und 20% keine Läsionen (Postuma & Lang, 2003). Ähnliche Daten zeigten sich auch in anderen Falldarstellungen zu Hemiballismus (Borremans *et al.*, 1996; Parees *et al.*, 2010).

Daher wurde das ursprüngliche Konzept einer ausschließlichen STN-Läsion bei Hemiballismus erneut in Frage gestellt (Hawley & Weiner, 2012). Aktuelle Studienergebnisse deuten eher auf eine Fehlfunktion eines komplexen neuronalen Netzwerks, als auf eine einzelne Läsion als Ursache von Hemiballismus hin (Hawley & Weiner, 2012; Poston & Eidelberg, 2012)(vgl. Abbildung 14). In Primaten haben experimentelle Läsionen des GPi keine hemiballistische/hemichoreatische Symptomatik verursacht (Carpenter *et al.*, 1950; Lozano, 2001). Außerdem ist festzustellen, dass der GPi erfolgreich als Ziel chirurgischer Interventionen dienen kann, um Hemiballismus bzw. eine Parkinsonsymptomatik zu therapieren (Suarez *et al.*, 1997).

Aufgrund klinischer Fallstudien wurde Hemiballismus anfangs als schwerwiegende neurologische Erkrankung ohne Aussicht auf Besserung und mit letztllicher Todesfolge eingestuft (Whittier, 1947). Dies basierte in erster Linie auf Autopsiestudien. Durch erhöhte Aufmerksamkeit und beginnende Forschung fanden sich jedoch sehr viele mildere Ausprägungen der Symptomatik, deren Verlauf unter anderem von Hyland und Foreman näher beschrieben wurden (Hyland & Forman, 1957). Von 14 untersuchten Patienten mit Hemiballismus zeigte sich bei 10 von ihnen eine spontane Remission innerhalb von drei Monaten ohne medikamentöse Therapie. Bei zwei weiteren Patienten konnte primär erfolgreich medikamentös behandelt werden. Ähnliche Ergebnisse lieferten Forschungsgruppen in den Folgejahrzehnten (Klawans *et al.*, 1976; Johnson & Fahn, 1977; Vidakovic *et al.*, 1994).

Aus heutiger klinischer Sicht ist Hemiballismus als meist benigne einzuordnen, da er in den meisten Fällen innerhalb von Wochen bis Monaten spontane Remission zeigt. Insbesondere bei Hemiballismus infolge vaskulärer Ereignisse geben einzelne Fallberichte Anlass zur Annahme einer schlechteren Langzeitprognose (Salgado *et al.*, 1996; Prencipe *et al.*, 1998; Ristic *et al.*, 2002). Dies lässt sich bislang aufgrund fehlender Studien jedoch nicht ausreichend belegen. Neben einer möglicherweise kausalen Therapie (Suche insbesondere nach Hyperglykämie, Infektion, Neoplasie) lässt sich die hyperkinetische Symptomatik akut mit typischen und atypischen Neuroleptika behandeln (Hyland & Forman, 1957; Klawans *et al.*, 1976; Johnson & Fahn, 1977; Evidente *et al.*, 1999; Safirstein *et al.*, 1999; Driver-Dunckley & Evidente, 2005; Mukand *et al.*, 2005; Shannon, 2005). Der zugrunde liegende Mechanismus derartiger Medikamente, der zu einer Symptomlinderung durch zentrale Rezeptorblockade führt ist bisher unbekannt. Wahrscheinlich ist ein bewegungshemmender Effekt im nigrostriatalen System. Außerdem denkbar ist eine Beeinflussung dopaminerger Projektionen, die dem STN und dem GPi nachgelagert sind (Wichmann & DeLong, 2003).

In Tierversuchen konnte durch gezielte Schädigung des GPi Hemiballismus beseitigt werden (Whittier & Mettler, 1949; Carpenter *et al.*, 1950).

Auch beim Menschen kann bei längerer Persistenz, in seltenen, schwerwiegenden Fällen die tiefe Hirnstimulation mit dem GPi als Zielstruktur oder eine Pallidotomie) in Erwägung gezogen werden – hierzu sind Einzelfallberichte beschrieben (Vitek *et al.*, 1999; Slavin *et al.*, 2004; Astradsson *et al.*, 2010; Witt *et al.*, 2013). Verschiedene anatomische Zielstrukturen führten hierbei zum Erfolg und konnten unter anderem bei Ballismus/Chorea, Athetosen, Dystonien und Tremor angewandt werden (kontralaterale ventrolaterale Thalamotomie/posteriorventrale Pallidotomie) (Cardoso *et al.*, 1995; Benabid *et al.*, 1996; Suarez *et al.*, 1997; Herzog *et al.*, 2007; Flora *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2010). Exakte Kenntnisse der Pathophysiologie hyperkinetischer Krankheitsbilder sind für die stereotaktische Behandlung essentiell. Das Verständnis von Basalganglienschleifen und ihre Modifizierbarkeit sind für die

tiefe Hirnstimulation erforderlich. Ihr genauer Wirkmechanismus bleibt im Detail aber schwer zu erfassen (Dostrovsky & Lozano, 2002; Miocinovic *et al.*, 2013). Oftmals sind sehr unterschiedliche Behandlungserfolge bei vergleichbarer therapeutischer Vorgehensweise zu beobachten (Miocinovic *et al.*, 2013).

Bei neu aufgetretenem Hemiballismus konnte in Einzelfällen außerdem eine kontralaterale Thrombendarteriektomie der A. carotis interna bei Stenosen >70% eine Symptomlinderung bewirken (Galea *et al.*, 2008).

Aus wissenschaftlicher Sicht ist Hemiballismus insofern als interessantes Phänomen zu betrachten, da eine vorübergehende Störung der Basalganglien-Physiologie, die sich normalerweise im Laufe der Zeit rückläufig zeigt, genauer untersucht werden kann.

1.3 Diffusionsgewichtete Magnetresonanz- (diffusion weighted MRI, DW-MRI) und Diffusions-Tensor-Bildgebung (diffusion tensor imaging, DTI)

Die Diffusionsbildgebung, die auf der Technik der Kernspinresonanz (NMR – nuclear magnetic resonance) beruht, hat ihren Ursprung in den 1960er Jahren und wurde in den 1980er Jahren weiterentwickelt (Stejskal EO, 1965). Seit Anfang der 1990er Jahre kann die Diffusionsbildgebung zur Detektion ischämischer Vorgänge im Gehirn herangezogen werden und dient seither als zuverlässiges diagnostisches Mittel u.a. in der Schlaganfalldiagnostik (Taylor & Bushell, 1985; Moseley *et al.*, 1990; Mintorovitch *et al.*, 1991; Minematsu *et al.*, 1992; van Gelderen *et al.*, 1994a; Sorensen *et al.*, 1996; Reijmer *et al.*, 2013). Seit Mitte der 1990er Jahre etabliert sich zunehmend die Diffusion-Tensor-Bildgebung, die es erstmals ermöglicht neuronale Faserstrukturen in vivo, nicht invasiv und ohne Kontrastmittel darzustellen (Basser & Jones, 2002).

1.3.1 Grundlagen von DW-MRI und DTI

Diffusionsgewichtete MRT-Aufnahmen messen die Brown'sche Molekularbewegung von Wassermolekülen, welche die physikalische Grundlage für die Theorie der Fick'schen Diffusionsgesetze darstellt. Diese Gesetzmäßigkeiten gelten für die freie Diffusion von Molekülen (isotrope Diffusion/ Isotropie) (siehe Abbildung 2-1A). Die Morphologie des menschlichen Gewebes, mit seinen zahlreichen Kompartimenten und Zellverbänden, lässt eine in alle Richtungen freie Diffusion jedoch nur vereinzelt (z.B. Liquor) zu (Garrido *et al.*, 1994; Alexander *et al.*, 2002; Liu *et al.*, 2004). Ist die Molekularbewegung beispielsweise durch axonumhüllende Myelinscheiden limitiert, so spricht man von anisotroper Diffusion/ Anisotropie, was eingeschränkten Diffusionseigenschaften entspricht (Pierpaoli & Basser, 1996) (siehe Abbildung 2-1B). Eine Abnahme der Anisotropie wird in Diffusionssequenzen abgebildet. Sie repräsentiert Gewebsalterationen, sowie grobe Veränderungen der Faserarchitektur (Beaulieu, 2002) (siehe Abbildung 2-1C).

Ischämische Infarkte oder Entzündungsherde erscheinen im DW-MRI früh im Verlauf als Areale gestörter Diffusion und kontrastieren sich durch ihre helle Darstellung vom umliegenden, gesunden Gewebe.

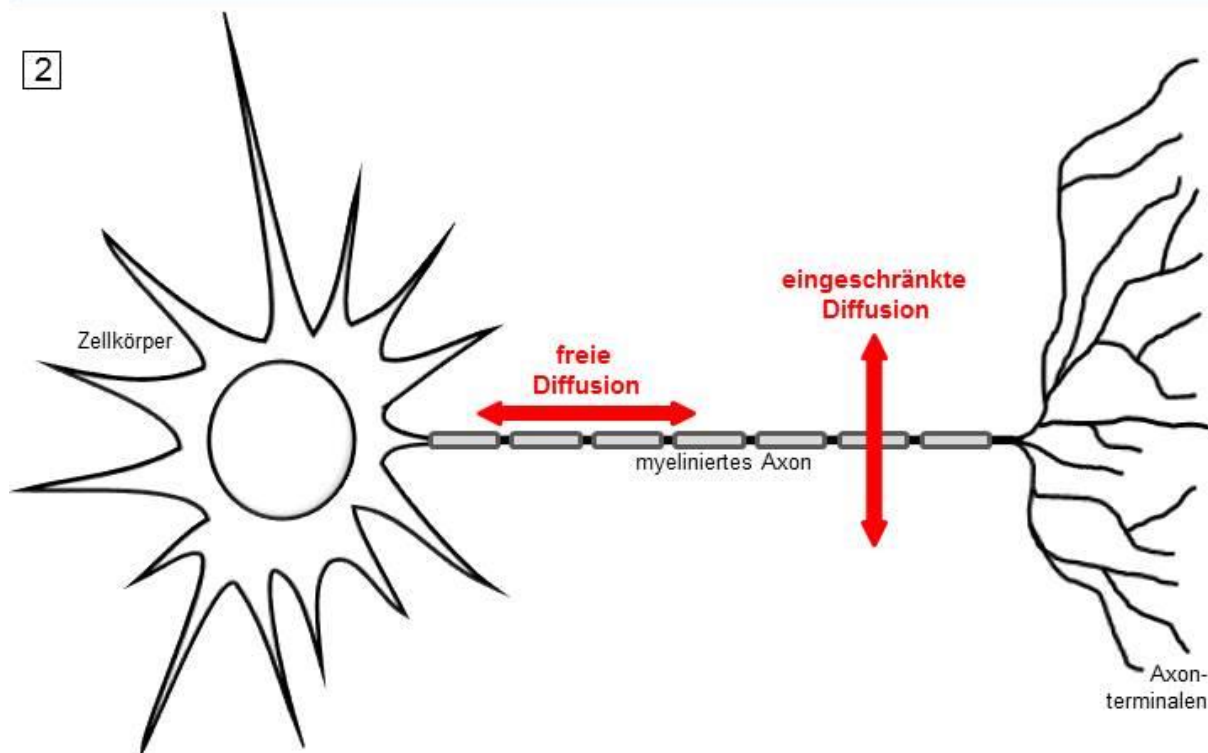
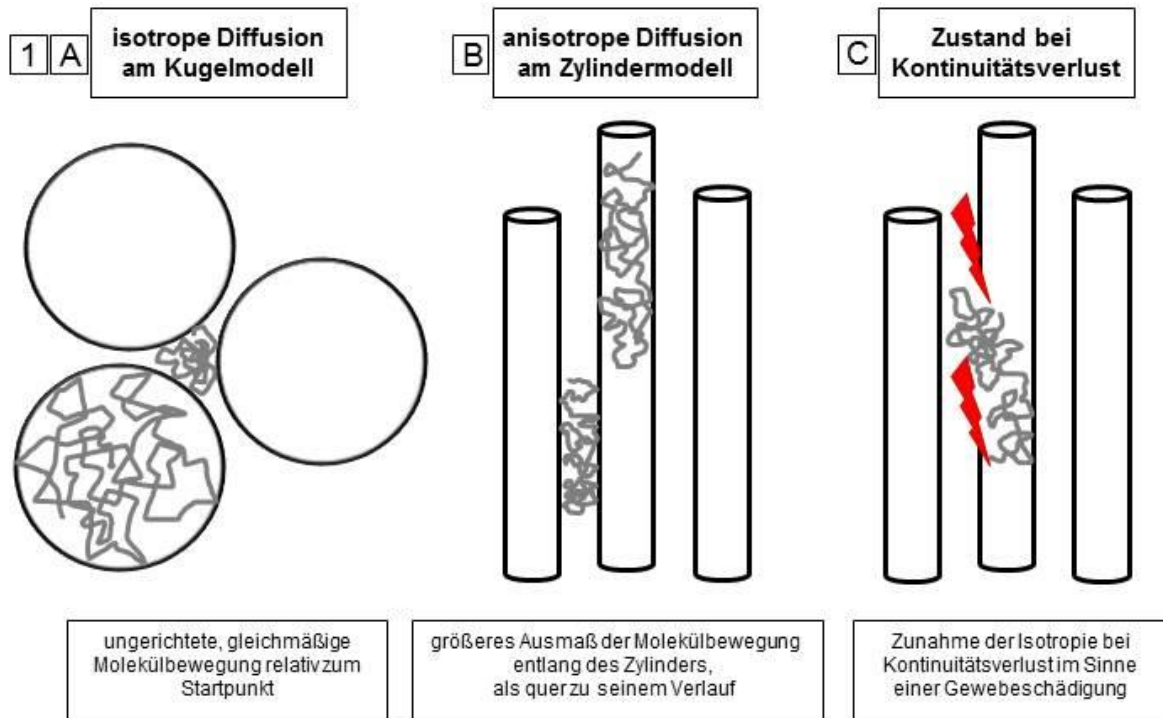


Abbildung 2: 2-1 Schematische Darstellung des Diffusionsverhaltens bei isotropen (A) und anisotropen (B) Zuständen, sowie Zuständen nach Gewebeschädigung (C). 2-2 Schematische Darstellung zum Diffusionsverhalten von Wasser entlang eines myelinisierten Axons, mit freier Diffusion parallel zum Axon und eingeschränkter Diffusion senkrecht zum Axon bedingt durch Zellverbände/ Membranen.

Modifiziert nach Beaulieu. 2002. *The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. NMR in Biomedicine*

Bei der anisotropen Diffusion, die im menschlichen Körper den Regelfall bei Molekülbewegungen darstellt, handelt es sich um einen richtungsabhängigen Prozess (siehe Abbildung 2-2), für dessen bildtechnische Darstellung ein komplexeres Diffusionsmodell nötig ist. Mithilfe eines sog. Kugel- bzw. Ellipsoid-Modells kann die Diffusionsrichtung von Wassermolekülen berechnet und so auf z.B. neuronale Grenzstrukturen rückgeschlossen werden. Hierzu sind mindestens sechs gemessene Diffusionsrichtungen notwendig, die sich auf drei Vektoren in drei Ebenen aufteilen (Basser & Pierpaoli, 1998; Le Bihan *et al.*, 2001). Eine Darstellung der Diffusion in Form eines Tensors wird dadurch für jedes Voxel einer MR-Schicht möglich. Dieser Tensor gibt die Richtung und Größe des Diffusionskoeffizienten an. In rein diffusionsgewichteten Sequenzen kann im Gegensatz dazu lediglich die Stärke einer Diffusionsstörung dargestellt werden.

Angenommen wird, dass im Rahmen des DTI, der größte Diffusionskoeffizient den Verlauf größerer Faserbahnen widerspiegelt. Von Voxel zu Voxel kann so eine kontinuierliche Faserverbindung abgeleitet und ein neuronaler Pfad verfolgt werden (Mori & van Zijl, 2002; Behrens *et al.*, 2003a). Ursprünglich wurde dieses Verfahren an Skelett- und Herzmuskulatur erforscht, da hier eine hohe strukturelle Homogenität mit überprüfbarer Konstanz gegeben ist (Finch *et al.*, 1971; Hansen, 1971; Cleveland *et al.*, 1976). Eine starke Korrelation zwischen Diffusionstensor und Faserverlauf konnte die Güte der Traktographie belegen (Garrido *et al.*, 1994; van Gelderen *et al.*, 1994b; Reese *et al.*, 1995; Van Donkelaar *et al.*, 1999).

Da die Auflösung der Voxel nicht ausreicht, um einzelne Axone darzustellen (Abhinav *et al.*, 2014), ergeben sich Probleme bei der Erschließung kleinerer Netzwerke. Folglich können Regionen geringerer Faserdominanz weniger präzise durch einen Hauptvektor abgebildet werden (Ramnani *et al.*, 2004). Ähnlich verhält es sich bei der Kreuzung von Fasern, die innerhalb einzelner Voxel auftreten (Abhinav *et al.*, 2014). Eine exakte Kalkulation ist insbesondere im Marklager notwendig, wo im Bereich der Basalganglien viele Kreuzungen feiner Faserverbindungen nachzuweisen sind.

Unter den Traktographiealgorithmen eröffnet der wahrscheinlichkeitstheoretische Ansatz die Möglichkeit der Berechnung probabilistischer Abbilder der Faserkonnektivität zwischen verschiedenen Kerngebieten. Eine Faserdarstellung bis hinein in die graue Substanz wird dadurch möglich (Behrens *et al.*, 2003b; Parker *et al.*, 2003). Im ersten Arbeitsschritt probabilistischer Traktographie wird die Faserausrichtung vom DW-MRI-Datensatz mithilfe eines Berechnungsmodells abgeleitet. Dabei bleibt zunächst ein Unsicherheitsfaktor bzgl. Tensororientierung in jedem Voxel bestehen. Dieser wird in einem zweiten Arbeitsschritt nach Anlage eines wahrscheinlichkeitsbasierten ‚Vernetzungsplans‘ minimiert, indem nur die wahrscheinlichsten Tensoren (Grad der Deckungsgleichheit nach mehreren Berechnungen) in die graphische Darstellung einfließen (Behrens *et al.*, 2003b; Behrens *et al.*, 2007). Voxel bzw. Regionen geringerer Anisotropie, insbesondere Kreuzungspunkte, können somit

genauer als bei der deterministischen Traktographie dargestellt werden. Deterministische Algorithmen verwenden die optimalen Messwerte jedes einzelnen Voxels, um daraus den Faserverlauf nachzuvollziehen (Sherbondy *et al.*, 2008). Einfache und schnelle Berechnung ist der Vorteil dieser Methode. Eine gewisse Unsicherheit bzgl. Tensororientierung bleibt für jedes Voxel bestehen. Deterministisches Tracking stellt ein binäres Verfahren dar, das festlegt, ob eine Faserverbindung existiert oder nicht (Sherbondy *et al.*, 2008). In anatomischen Regionen quantitativ geringerer Konnektivität sind Berechnungen damit oft nicht möglich (Abhinav *et al.*, 2014). Die Problematik kreuzender Strukturen kann durch bessere Auflösung in der Diffusionsbildgebung teilweise kompensiert werden (Tuch *et al.*, 2002; Tournier *et al.*, 2004; Le Bihan *et al.*, 2006).

1.3.2 Klinische Anwendungsmöglichkeiten von DW-MRI und DTI

Diffusionsgewichtete MRT-Sequenzen bieten den Vorteil, nichtinvasiv Aussagen über Gewebestrukturen zu treffen und mikrostrukturelle Veränderungen zu registrieren. Dies macht man sich u.a. zunutze bei der Erforschung neurodegenerativer, demyelinisierender, neoplastischer und psychiatrischer Erkrankungen sowie kindlicher Entwicklungsstörungen (Guo *et al.*, 2002; Sach *et al.*, 2004; Nucifora *et al.*, 2007; Iwata *et al.*, 2011; van der Graaff *et al.*, 2011; Abhinav *et al.*, 2014). Dabei können Konnektivitätsnachweise zur Ursachenforschung einer Pathologie beitragen, wie z.B. bei der Schizophrenie (Fitzsimmons *et al.*, 2013) oder Kontinuitätsunterbrechungen durch z.B. Gefäßmissbildungen oder neoplastische Raumforderungen genauer diagnostisch eingeordnet werden (Cauley *et al.*, 2010; De Belder *et al.*, 2012).

Weiterhin kann die genaue, individuelle Kenntnis von Faserverläufen für eine Operation herangezogen werden und dient unter anderem bei der Planung, Durchführung und Nachsorge neurochirurgischer Eingriffe zur Verbesserung des Outcome (Lazar *et al.*, 2006; Abdullah *et al.*, 2013). Was sich in der Tumorchirurgie als *Procedere* bereits etabliert hat, befindet sich in der Epilepsiechirurgie in der Entwicklung und ist ebenso bei stereotaktischen Eingriffen im Rahmen der tiefen Hirnstimulation geplant.

Im Bereich der Epilepsie können Krankheitsbilder, die bislang als idiopathisch beschrieben wurden durch DTI genauer ätiologisch eingeordnet werden. Bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie konnte eine stärkere funktionelle Konnektivität zwischen motorischen Arealen und frontoparietalen, kognitiven Netzwerken mittels fMRI (functional magnetic resonance imaging) gezeigt werden (Vollmar *et al.*, 2011). Eine ebenso höhere strukturelle Konnektivität konnte durch DTI belegt werden (Vollmar *et al.*, 2012).

Trotz besserer Darstellung und zunehmender Anwendungsmöglichkeiten weist die DTI-Technik auch Grenzen auf. So ist z.B. die detaillierte Bestimmung von Anfang und Ende einer Faserverbindung auf neuronaler Ebene nicht möglich (Behrens *et al.*, 2007). Die

Darstellung der Fasern erfolgt nur indirekt über Rückschlüsse von Wasserdiffusionseigenschaften (Jbabdi & Johansen-Berg, 2011). Gerade an Kreuzungspunkten können Traktographiealgorithmen zu falsch positiven bzw. falsch negativen Konnektivitätsvermutungen führen (Alexander *et al.*, 2001; Catani, 2007; Chung *et al.*, 2011). Auch die Polarität der vermuteten Verbindung bleibt durch DTI unbekannt (Tuch *et al.*, 2002; Liu *et al.*, 2004; Chung *et al.*, 2011; Jbabdi & Johansen-Berg, 2011).

Das Potenzial dieser, in ihrer Entwicklung, noch jungen Technik ist angesichts ihrer zahlreichen Darstellungsvarianten jedoch klar erkennbar (ffytche & Catani, 2005). Faserverbindungen der weißen Substanz können mit technischer Weiterentwicklung immer genauer lokalisiert werden (Chung *et al.*, 2011). DTI kann so als praktikable Methode zur Identifikation neuronaler Netzwerke dienen (Catani & ffytche, 2005). Eine Bestimmung funktioneller Einheiten grauer Substanz ist mittels DTI ebenso möglich (Jbabdi & Johansen-Berg, 2011). Somit kann ein großer Betrag zum besseren Verständnis struktureller Organisation zerebraler Strukturen geleistet werden (Lawes *et al.*, 2008).

1.4 Fragestellung der Arbeit

Initial galt allein der STN als pathogenetisch relevante Struktur bei Hemiballismus. Mit Verbesserung der bildgebenden Verfahren wurden zahlreiche weitere anatomische Strukturen entdeckt, die das klinische Bild des Hemiballismus hervorrufen können, so dass die initiale Hypothese infrage gestellt wurde. Im Rahmen dieser Arbeit soll die Arbeitshypothese verifiziert werden, dass das klinische Bild des Hemiballismus nicht Ausdruck einer einzelnen, anatomisch isolierten Läsion ist, sondern auf der Beeinträchtigung eines Netzwerkes beruht.

Zu diesem Zweck sollen Patienten, die nach vaskulären Ereignissen eine akute hemiballistische Bewegungsstörung entwickelten, mit Patienten, bei denen sich nach einer vaskulären Läsion kein Hemiballismus zeigte, hinsichtlich Lokalisation und Konnektivitätsprofil der Läsion verglichen werden. Die anatomische Lokalisation der Läsion wird dabei als Ausgangspunkt für Faserdarstellung verwendet, um die Vernetzung der einzelnen Läsionen darzustellen und mögliche Netzwerke zu identifizieren.

2. Methodik

2.1 Datenerhebung

Nach Stellungnahme und Einverständnis der lokalen Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität München wurde retrospektiv mit der Rekrutierung symptomatischer bzw. klinisch dokumentierter Patienten begonnen. Als Ausgangspunkt dazu dienten die Datenbanken der Abteilung für Neuroradiologie (LMU München/ Großhadern), der Abteilung für Neurologie (Klinik und Poliklinik LMU München), sowie das Arztbriefarchiv des Instituts für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD – LMU München) (siehe Abbildung 3). Parallel dazu startete die Suche nach neurologisch unauffälligen Probanden im Alter zwischen 20 und 40 Jahren via Aushang im Universitätsklinikum Großhadern der LMU München. Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (siehe Abbildung 3), sowie nach Elimination doppelter Suchtreffer, konnten die ermittelten Patienten in zwei Untergruppen eingeteilt werden:

- Klinisch symptomatische Patienten mit Läsion (8) – entspricht ‚Patientengruppe mit Hemiballismus‘ (Gruppe A)
- Klinisch asymptomatische Patienten mit Läsion (18) – entspricht ‚Patientengruppe ohne Hemiballismus‘ (Gruppe B)

An 15 rekrutierten, neurologisch gesunden, rechtshändigen Probanden wurden cMRT-Scans durchgeführt (Gruppe C). Dazu verwendet wurde ein 3,0T Signa Excite HD GE Scanner mit 8-Kanal-Kopfspule der Neuroradiologie des Klinikum Großhadern (LMU). Die Aufnahmen umfassten T1-gewichtete Sequenzen [echo time (TE) 3,2ms, repetition time (TR) 6,6s, slices 180, slice thickness 1,0mm, matrix 240x240] und DTI-Sequenzen [B-Wert 1000 s/mm⁻², 60 axial slices, 2,4 mm slice thickness, SENSE factor 2, spin echo gradient, 64 Diffusionsrichtungen].

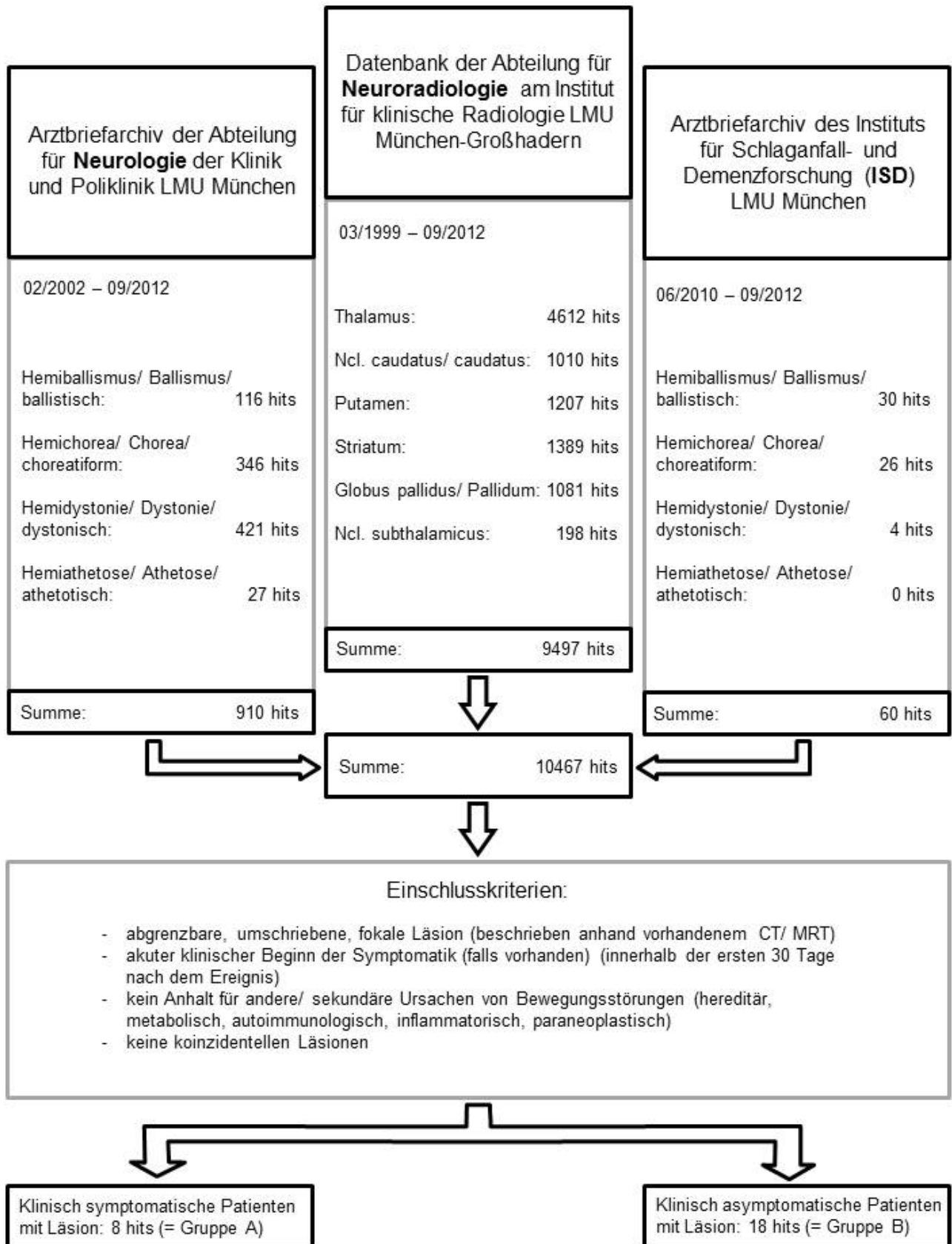


Abbildung 3: Suchstrategie und Datengewinnung

2.2 Datenverarbeitung

Zur Verarbeitung sämtlicher Bilddaten wurden die Serviceprogramme der fMRIB Software Library (FSL version 5.0) verwendet (Smith *et al.*, 2004; Jenkinson *et al.*, 2012) (www.fmrib.ox.ac.uk). Eine Übersicht über die im Folgenden beschriebenen Arbeitsschritte liefert Abbildung 4:

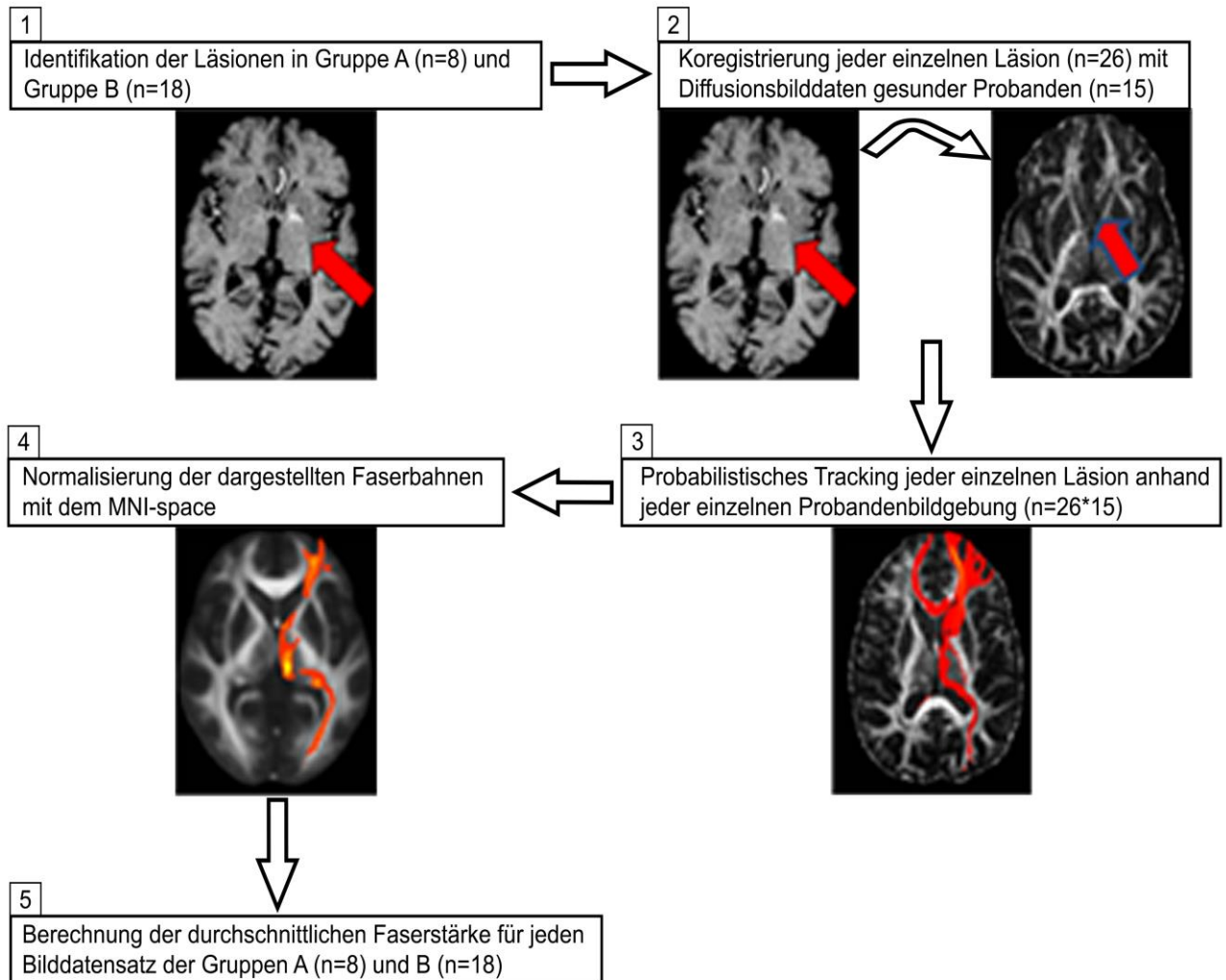


Abbildung 4: Daten-Pipeline für alle Daten dieser Studie (Patientengruppe mit Hemiballismus = Gruppe A mit n=8 und Patientengruppe ohne Hemiballismus = Gruppe B mit n=18)

1: Identifikation der Läsion im CT-/ MRT-Datensatz

2: Koregistrierung aller Gruppe-A- und Gruppe-B-Daten auf Diffusionsscans von 15 gesunden Probanden (= Gruppe C)

3: Probabilistische Traktographie für jede der Läsionen in jeweils jedem Datensatz der Gruppe C

4: Normalisierung der errechneten Faserverbindungen mit dem MNI-Space

5: Berechnung der durchschnittlichen Faserstärke (= Anzahl an errechneten Verbindungen zwischen anatomischen Arealen) für jeden Bilddatensatz der Gruppe A und B

2.2.1 Bestimmung der ROI (Region Of Interest) (Abbildung 4-1)

2.2.1.1 Identifikation der Läsion

Läsionsorte wurden in den anatomischen Schnittbildern der Patienten identifiziert und als ‚region of interest‘ (= ROI) markiert. 11 der 18 Läsionen der Gruppe B fanden sich in der linken Hemisphäre, 7 rechtshemisphärisch. In Gruppe A waren alle Läsionen linkshemisphärisch lokalisiert. Für den Gruppenvergleich wurden die Daten mittels Koordinatentausch, im Sinne der Mehrzahl der Fälle, linkshemisphärisch dargestellt. Die ROIs wurden auf ein MNI-template [‚FMRIB58_FA_1mm‘] (Vorlage des ‚MNI‘: Montreal Neurological Institute) normalisiert, um anatomische Bezüge exakt herstellen zu können. Um die jeweiligen ROIs hinsichtlich Topographie vergleichbar machen zu können, wurde eine Einteilung in Gruppen wie oben beschrieben vorgenommen (Gruppe A, Gruppe B, Gruppe C). Die Läsionen innerhalb jeder Gruppe wurden binarisiert.

2.2.1.2 Anatomische Charakterisierung

Für die anatomische Klassifizierung wurden die in FSL vorhandenen Atlanten herangezogen (‚Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas‘, ‚Subthalamic Nucleus Atlas‘, ‚SPL08 Probabilistic Atlas‘) (Talos I-F., Jakob M., Kikinis R., Shenton M.E. SPL-PNL Brain Atlas. SPL-PNL, March, 2008). Die in den Atlanten verfügbaren anatomischen Strukturen dienten als Masken für die Quantifizierung der in 2.2.1.1 identifizierten und markierten ROIs. So konnte beispielsweise der prozentuale Anteil einer Läsion am anatomischen Kerngebiet bestimmt werden. In der FSL kann die Quantifizierung innerhalb vorgegebener Masken vollzogen werden (fslmaths) (siehe Anhang Methodenteil für detailliertere Beschreibung von fslmaths und commands).

Voxel, die in der Bildgebung, infolge oben erwähnter Binarisierung der Bilddaten, von Null abwichen und gemäß Studiendesign und pathophysiologischer Relevanz, in vorbestimmten anatomischen Arealen (GPi: Globus pallidus internus, GPe: Globus pallidus externus, STN: Nucleus subthalamicus, Mittelhirn) im Vergleich zu Durchschnittswerten (= Wert ‚Null‘) des anatomischen Areals gehäuft auftraten, wurden als Läsion identifiziert und als ‚region of interest‘ (ROI) festgelegt. Dies erfolgte im Rahmen der FSL-Bildverarbeitung durch visuelle Beurteilung und manuelle Festlegung durch drei verschiedene Personen. Die Ergebnisse wurden im Anschluss daran gemittelt.

Um zu belegen welcher Anteil der ROI der grauen bzw. weißen Substanz zuzuordnen ist, wurden alle Läsionen in Summe binarisiert und mit einer Vorlage aus der FSL verrechnet, welche nur die weiße Substanz zeigt. Die Schnittmenge zwischen Läsionen und weißer Substanz konnte so erfasst und mit dem gesamten Läsionsareal in Relation gesetzt werden (Details siehe ‚ROI‘ Anhang Methodik).

2.2.2 Koregistrierung und Normalisierung (Abbildung 4-2)

Aus anatomischen Sequenzen der Patienten extrahierte Bilddaten wurden mit jedem einzelnen Diffusionsscan der Probandengruppe koregistriert (siehe ‚Koregistrierung‘ im Anhang Methodik). Unter Koregistrierung versteht man die anatomisch plausible Überlappung zweier Bilder, so dass sich am Ende des Vorgangs die Orte der jeweiligen Voxel bzw. anatomische Landmarken exakt entsprechen. Hierfür werden lineare (FLIRT) und nicht-lineare (FNIRT) Verarbeitungsschritte eingesetzt. Bei den linearen werden Voxel aufeinander projiziert und verschoben. Beim Registrierungsprozess generell müssen verschiedene Parameter vorweg festgelegt werden, wie die Anzahl der Freiheitsgrade, die je nach Zielsetzung der Untersuchung Einfluss auf die Bildtransformation nimmt, die Art der sog. ‚cost function‘, welche die Güte des Anpassungsprozesses erfasst, sowie die Art der Interpolation von Intensitätswerten zwischen gemessenen Bildwerten (Jenkinson & Smith, 2001; Jenkinson *et al.*, 2002). Im Rahmen unserer Studie ergab dies folgende Konstellation für FLIRT: 12 DOF - degrees of freedom, cost function: normalised mutual information, interpolation: trilinear. Bei der nicht-linearen Koregistrierung werden die Voxel auch in ihrer Größe angepasst und leicht verzerrt, man spricht von sog. ‚warping‘. Die Parameter für FNIRT wurden folgendermaßen festgelegt: maximum number of non-linear iterations: 5, 5, 5, 5; sub-sampling scheme: 4, 2, 1,1; APPLYWARP unter Verwendung nicht-linearer FNIRT-Koeffizienten (Jenkinson & Smith, 2001; Andersson *et al.*, 2007).

Diese Registrierungsschritte waren nötig, um die T1-gewichteten Bilddaten im Sinne eines einheitlichen ‚standard space‘ zu erfassen und so einen Gruppenvergleich zu ermöglichen. Die Normalisierung der Diffusionsscans in Bezug auf das MNI-template erfolgte mit gleicher Vorgehensweise (siehe ‚Normalisierung‘ im Anhang Methodik). Unter Normalisierung versteht man die Projektion eines individuellen Bildes in einen standardisierten Datensatz, was einen Gruppenvergleich ermöglicht (Abbildung 4-4). Nach jedem Arbeitsschritt wurden die bearbeiteten Bilddaten visuell auf Fehler überprüft.

2.2.3 Datenvorverarbeitung der Diffusionsaufnahmen

Um Folgen von Feldinhomogenitäten infolge z.B. Kopfbewegung während der Diffusionsbildgebung zu reduzieren wurde die Funktion ‚eddy current correction‘ als Teil der FDT (FMRIB Diffusion Toolbox) angewandt. Die sich anschließende ‚brain extraction‘ diente dazu, die Strukturen, welche nicht dem Gehirn zuzurechnen sind, weitestgehend aus den Bilddaten zu entfernen (Smith, 2002). Mit der ‚DTI-fitting‘-Funktion wurden in den korrigierten 4D-Datensätzen Diffusionstensoren für einzelne Voxel vereinheitlicht. Mit der Technik ‚bedpostX‘ (Bayesian Estimation of Diffusion Parameters Obtained using Sampling Techniques – X = bei sich kreuzenden Fasern) wurde diesen Daten ein probabilistisches

Diffusionsmodell angepasst (Behrens *et al.*, 2007) (siehe ‚Preprocessing‘ im Anhang Methodik).

2.2.4 Probabilistisches Fibretracking (Abbildung 4-3)

‘Probabilistic tracking with crossing fibres’ (probtrackx) steht für ein Berechnungsverfahren, das durch wiederholtes Abfragen einzelner Diffusionsrichtungen auf Voxelbene, einen wahrscheinlichen Faserverlauf generiert. Unter Berücksichtigung möglichst vieler Voxel und ihrer Diffusionswerte kann der wahrscheinliche Faserverlauf dem tatsächlichen weiter angenähert werden (Behrens *et al.*, 2007; Jbabdi *et al.*, 2012).

Ausgehend von jeder koregistrierten Läsion wurde eine probabilistische Faserdarstellung gestartet (Behrens *et al.*, 2007). Die Ergebnisse wurden in gleicher Weise wie oben beschrieben mit dem MNI-template normalisiert. Zum Zwecke der Gruppenvergleichbarkeit wurden die Daten gemäß Gaußscher Verteilung mit einem Wert von ‚1mm‘ geglättet. Zu den Bilddaten eines jeden Patienten wurden Faserdarstellungen mit jedem einzelnen der Probandendaten berechnet. Eine durchschnittliche Stärke der Konnektivität (= Anzahl der errechneten Verbindungen) konnte so dargestellt werden. Als Maß für die Quantifizierung der Faserbündel wählten wir die in FSL dargestellten „number of samples“, d.h. wie oft die Faserbündel innerhalb eines bestimmten Voxels dargestellt werden konnten.

Um nur die am stärksten ausgeprägten Faserverbindungen zu visualisieren, wurde ein Grenzwert von 90% des Maximalwerts auf die Traktographieergebnisse angewendet. Der Wert von 90% wurde nach visueller Kontrolle willkürlich festgelegt. Die generierten Fasern wurden binarisiert und übereinander gelegt, so dass das Ausmaß der Überlappung ersichtlich wurde (siehe ‚DTI-Tracking‘ im Anhang Methodik).

2.3 Quantifizierung von Faserverbindungen (Abbildung 4-5)

Um, ausgehend von den Läsionsorten, subkortikale und kortikale Konnektivitätsmuster innerhalb vorbestimmter anatomischer Areale zu quantifizieren, und so potentiell pathophysiologische Muster im Hinblick auf Hemiballismus zu erkennen, wurden Masken auf das MNI-Template gelegt und mit speziellen Vorlagen aus der FSL (Harvard-Oxford-Subcortical Structural Atlas) und dem SPL-Probabilistic-Atlas abgestimmt (Desikan *et al.*, 2006). In der Folge zeigte sich, dass die FA (fractional anisotropy), ein häufig verwendeter Parameter zur Charakterisierung von Faserbündeln, gerade im Bereich kreuzender Faserbahnen zu nicht-validen Ergebnissen führen würde, da die FA durch die kreuzenden Fasern absank, dies jedoch nicht der Mikrostruktur der Faser, sondern dem Kreuzungsverlauf der Vektoren geschuldet war (Vollmar *et al.*, 2012). Daher entschieden wir uns bewusst für einen anderen Parameter der Faserquantifizierung, nämlich die mittlere

Intensität als die Anzahl der Wiederholungen („number of streamlines“) innerhalb eines Voxels

Jedem Voxel wurde ein Wert zugeordnet, welcher die Konnektivität zwischen Voxel und auferlegter Maske widerspiegelte (Behrens *et al.*, 2003b). Ausgehend davon wurde probabilistisches Tracking durchgeführt. Die Bildintensität eines Voxels entspricht dabei der Anzahl an „streamlines“ durch dieses Voxel. Wenn man hierbei von der Anzahl an „streamlines“ spricht, kann nicht die genaue Anzahl an Fasern gemeint sein, sondern die Anzahl der Stromlinien, die zwischen den jeweiligen Zielregionen berechnet werden können (Jones, 2010; Jones *et al.*, 2013). „FSLstats“ diente zur Berechnung der mittleren Faserintensität bei Voxel ungleich Null der normalisierten Faserverbindung innerhalb dieser Masken (siehe „Statistics“ im Anhang Methodik).

Faserverbindungen zwischen STN und Globus pallidus, sowie zwischen Globus pallidus und Thalamus wurden in den Diffusionsscans der Probandengruppe auf diese Weise errechnet, um ein Ausmaß der Konnektivität dieser, bislang als pathogenetisch bedeutsam geltenden Areale zu erhalten. Als Ausgangspunkt für das probabilistische Tracking dienten vorbestimmte ROIs, der STN und der GPi. Es konnten Faserbahnen zu erwarteten Zielstrukturen nachgewiesen werden (GPi-Thalamus, STN-GPi, STN-GPe) (siehe Ergebnisteil). Die Faserverbindungen wurden auf das MNI-template normalisiert und mittels Gaußscher Normalverteilung mit dem Wert „1mm“ geglättet. Um wiederum nur die ausprägungsstärksten Fasern zur Darstellung kommen zu lassen wurde ein Schwellenwert von 90% angewendet.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms SPSS21 (IBM, Boulder, Colorado). Für den Gruppenvergleich zwischen Gruppe A und B wurde ein T-Test verwendet. Der Vergleich von Konnektivitätsmessungen erfolgte durch einen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (Konfidenzintervall 95%, Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$).

3. Ergebnisse

3.1 Patientenauswahl

Im Zeitraum von Juni bis September 2012 wurden die in Abbildung 3 aufgeführten Datenbanken nach oben beschriebener Art und Weise durchsucht. Die Suche lieferte zunächst eine Trefferanzahl von 10467. Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (siehe Abbildung 3) und nach Elimination mehrfach erhobener Patientendaten, konnten davon schließlich 26 Patienten in die Studie aufgenommen werden. 10441 Suchtreffer konnten für die Studie nicht berücksichtigt werden. Einen Überblick über die Gründe liefert Abbildung 5. So stellte sich in den meisten Fällen die Läsion als zu groß dar, um kausale Rückschlüsse im Bereich der Basalganglien im Rahmen dieser Studie letztlich aufzeigen zu können. Dieses Problem war oft in Kombination mit koinzidentellen Läsionen zu finden, bzw. musste die Symptomatik in vielen Fällen ätiologisch anders eingeordnet werden (hereditär, metabolisch, autoimmunologisch, inflammatorisch, paraneoplastisch).

Die 26 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, sind in Tabelle 1 genauer hinsichtlich ihrer Läsion und der folglich entstandenen klinischen Symptomatik charakterisiert. Die Läsionsursache war in 20 Fällen eine zerebrale Ischämie, in 6 Fällen eine intrazerebrale Blutung. Das Durchschnittsalter aller Patienten war bei 63,6 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Hemiballismus (Gruppe A) lag bei 64,0 Jahren, das der Patienten ohne Hemiballismus (Gruppe B) bei 63,4 Jahren. Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen jeweils 50:50.

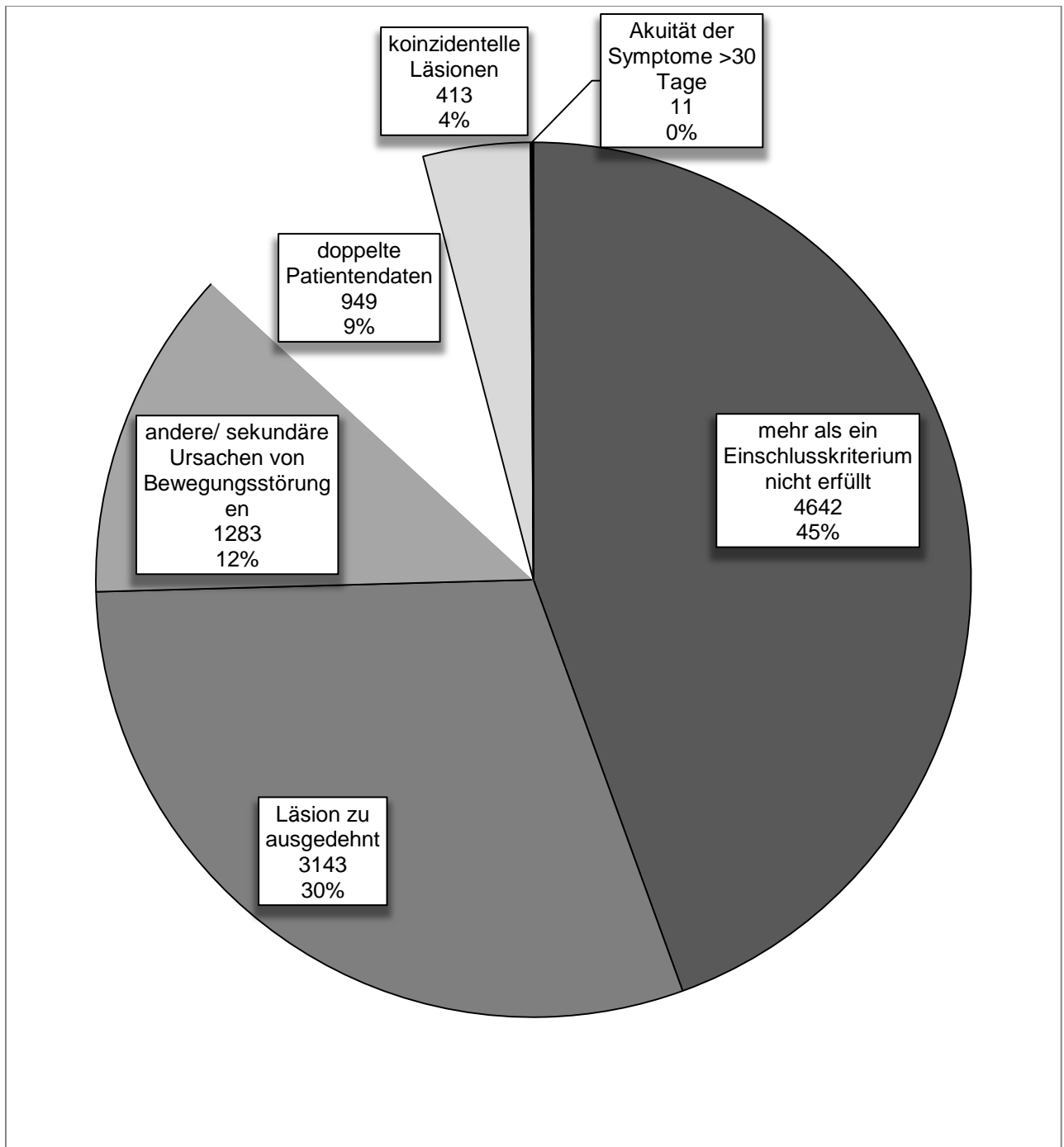


Abbildung 5: Gründe für den Patientenausschluss

3. Ergebnisse

Tabelle 1: Auflistung und Beschreibung der berücksichtigten Patientendaten; rot: Patienten der Gruppe A; blau: Patienten der Gruppe B

Patient	Alter	Geschlecht	Ursache der Läsion	Lokalisation der Läsion (hauptanteilig)	Klinische Symptomatik	Verlauf der Symptomatik
1	73	w	Ischämie	STN links	HCB rechts, Dauer: 14 Tage nach Auftreten	Verbesserung durch Haloperidol
2	50	m	Blutung	STN links	HCB rechts	Verbesserung durch Haloperidol
3	51	m	Blutung	STN links	HCB rechts	Leichte Verbesserung durch Tiaprid
4	69	m	Ischämie	Thalamus links	HCB rechts	Spontane Remission
5	76	m	Blutung	Ncl. caudatus links/Thalamus links	HCB rechts, Dysarthrie	Spontane Remission
6	70	w	Ischämie	Ncl. caudatus links	HCB rechts	Spontane Remission
7	58	w	Ischämie	Thalamus/ Capsula interna links	HCB, fortschreitend bis hin zu einschließender Dystonie der Handmuskulatur	Persistenz einer leichten Ataxie
8	65	w	Ischämie	GPI links	HCB rechts	Remission unter Haloperidol
9	65	w	Blutung	Thalamus rechts	Hypaesthesie der links Hand	Spontane Remission
10	35	w	Ischämie	Thalamus links	Dysarthrie, Hemiparese rechts	Symptomlinderung
11	70	m	Ischämie	Thalamus links	Hypaesthesie rechte Hand	Spontane Remission
12	77	m	Ischämie	Thalamus rechts	Dysarthrie, schwerfällige linke Hand	Symptomlinderung
13	47	w	Ischämie	Thalamus rechts	Schwerfällige linke Hand	Symptomlinderung
14	68	w	Ischämie	Putamen links	Dysarthrie, schwerfällige rechte Hand	Spontane Remission
15	55	w	Ischämie	Ncl. caudatus/ Capsula interna links	Schwerfällige rechte Hand, leichte Monoparese rechter Arm	Symptomlinderung
16	67	m	Ischämie	Capsula interna/Thalamus links	Hemiparese rechts, Dysarthrie	Geringe Persistenz der Symptomatik
17	52	w	Ischämie	Thalamus rechts	Hemiparese	Geringe Persistenz der Symptomatik
18	71	m	Ischämie	GPe links	Schwerfällige rechte Hand	Spontane Remission
19	42	m	Ischämie	Thalamus links	Schwäche des rechten Arms	Spontane Remission
20	78	m	Blutung	Thalamus links	Monoparese rechter Arm	Geringe Persistenz der Symptomatik
21	73	m	Blutung	GPe links	Dysmetrie der rechten Hand	Symptomlinderung
22	49	w	Ischämie	Thalamus rechts	Hypaesthesie des linken Arms	Geringe Persistenz der Symptomatik
23	78	w	Ischämie	Thalamus links	Schwerfällige rechte Hand	Geringe Persistenz der Symptomatik
24	74	m	Ischämie	Thalamus rechts	Hypaesthesie linker Arm	Symptomlinderung
25	68	m	Ischämie	Capsula interna rechts	Monoparese linker Arm	Persistenz der Symptomatik
26	72	w	Ischämie	Thalamus links	Hypaesthesie rechter Arm	Spontane Remission

3.2 Lokalisation der Läsionen

In der Patientengruppe A (symptomatische Patienten mit Hemiballismus) stellten sich die Läsionen vorwiegend im Bereich von Pallidum, STN und Thalamus dar (siehe Abbildung 6). Einige erstreckten sich in Teile des Hirnstamms. Es konnte demnach kein einzelner anatomischer Schädigungsort für die Hemiballismussymptomatik zugrunde gelegt werden. Vielmehr zeigten sich eine Reihe verschiedener anatomischer Lokalisationen bei gleicher Symptomatik.

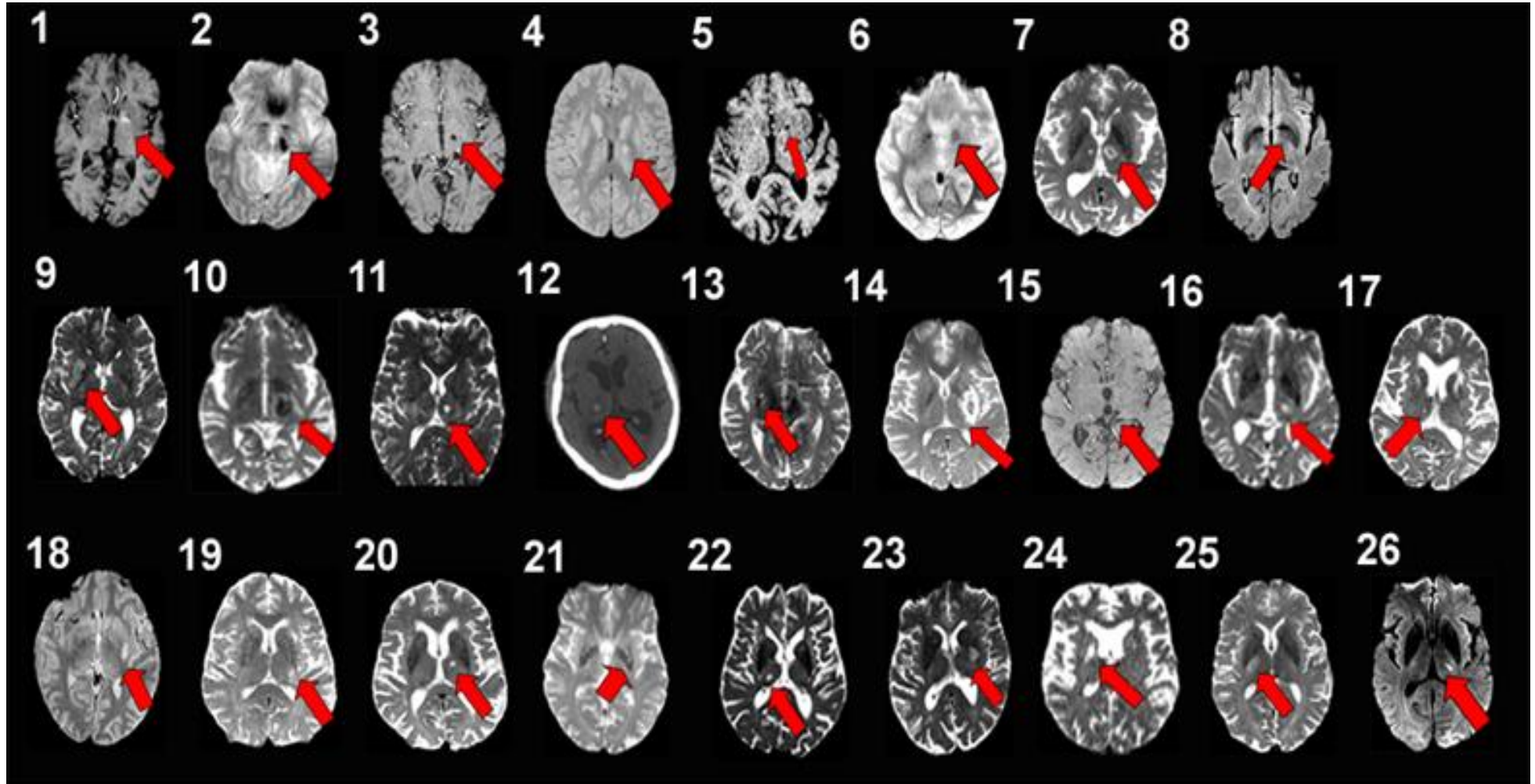


Abbildung 6: Darstellung der vaskulär bedingten Läsionen im jeweilig verfügbaren CT/MRT in axialer Schichtung; der Schädigungsort wird durch die roten Pfeile markiert; Die Aufnahmen 1-8 gehören der Gruppe A an, die Aufnahmen 9-26 der klinisch asymptomatischen Patientengruppe B

In der Patientengruppe B (asymptomatische Patienten ohne Hemiballismus) wurden die Läsionen hauptsächlich im Thalamus und GPe, aber auch im GPi, Putamen, Ncl. caudatus, Capsula interna und der Inselrinde gefunden. Der STN war ausschließlich bei einem Patienten der Gruppe B teilweise betroffen (Abbildung 6, Schnittbild 10).

Abbildung 7 stellt die Verteilung aller Läsionen der Gruppen A und B dar. Vergleicht man die Gruppenverteilungen miteinander so ist festzustellen, dass die Läsionen der Gruppe A (rot) medialer als die Läsionen der Gruppe B (blau) auftreten, sowie weiter in den Hirnstamm reichen. Nichtsdestoweniger zeigten sich auch deutliche Überschneidungen zwischen Läsionen der verschiedenen Gruppen: Das Überlappungsvolumen entsprach 54% des Gesamtvolumens der Gruppe A und 26% des Gesamtvolumens der Gruppe B. Der laterale Thalamus, die Capsula interna und das dorsale Pallidum repräsentierten dabei die hauptsächlichsten anatomischen Überlappungszonen.

Die Quantifizierung und statistische Auswertung der Läsionsverteilung auf anatomische Gebiete erbrachte signifikante Unterschiede für das GPi beider Gruppen: Läsionen der Gruppe A fanden sich dort weitaus häufiger als in Gruppe B ($p=0,025$) (siehe Abbildung 8). Bei anderen anatomischen Arealen ließ sich kein signifikanter Unterschied finden.

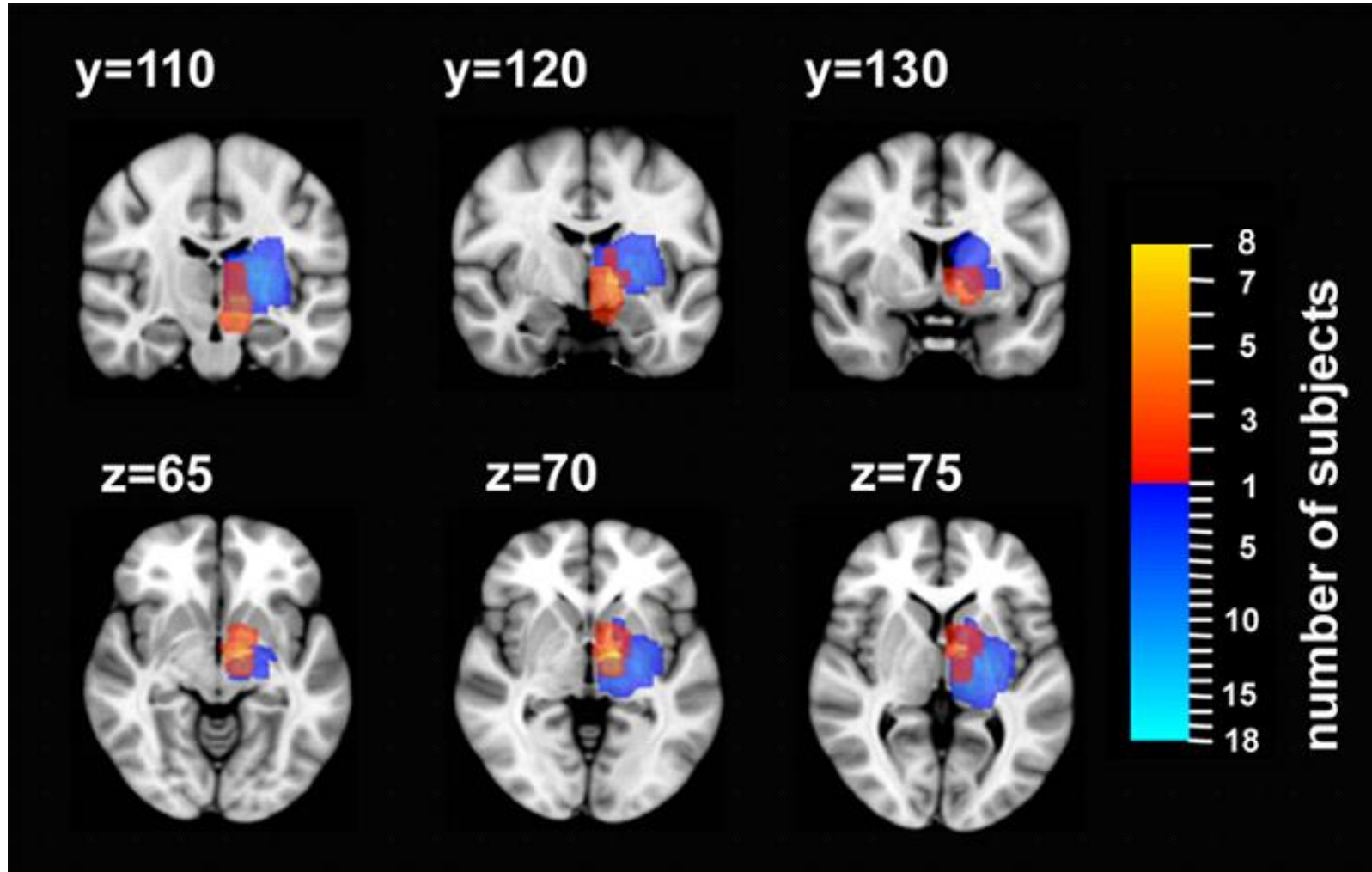


Abbildung 7: Verteilung der Läsionen der Gruppe A (rot) und der Gruppe B (blau) normalisiert mit dem MNI-Template; je nach Ausmaß interindividueller Überlappung der Läsionen variiert die Farbgebung gemäß Legende am rechten Rand; in der ersten Reihe der Grafik sind koronare Schnitte zu sehen, in der zweiten axiale; die anatomische Lage wird durch die MNI-Koordinaten oberhalb angezeigt

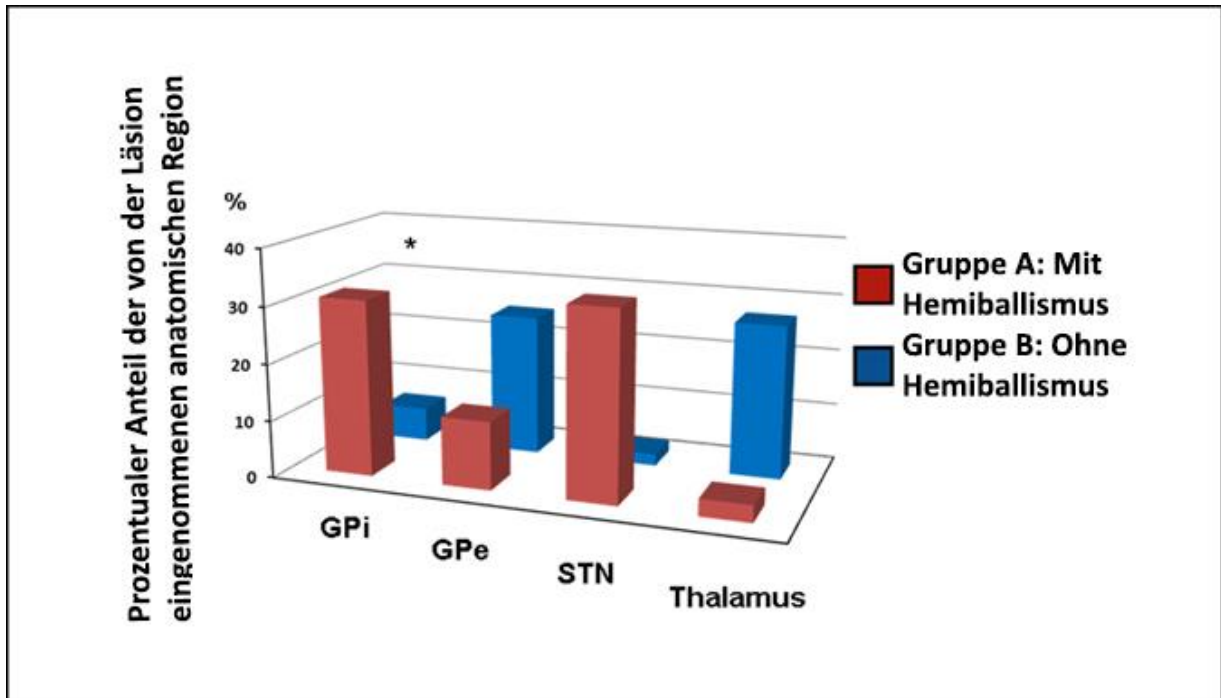


Abbildung 8: Statistische Auswertung bzgl. anatomischer Verteilung der Läsionen innerhalb der Gruppen A und B. Bei der Darstellung wurde das relative Ausmaß der Überlappung zwischen Läsion und anatomischer Region durch das Verhältnis zwischen Anteil geschädigter Voxel der Region und Gesamtanzahl der Voxel der Region ausgedrückt. Signifikante Unterschiede zeigte sich beim GPi ($p=0,025$), nicht jedoch beim GPe ($p=0,236$), dem STN ($p=0,138$) und dem Thalamus ($p=0,058$). Statistische Signifikanz ist durch Sternchen gekennzeichnet (*).

3.3 Konnektivität und ihre Verteilungsmuster

Faserverbindungen, die anhand der Daten der Gruppe A errechnet wurden, zeigten im Vergleich zwischen den Gruppen eine stärkere Ausprägung zu Strukturen des Kleinhirns und des Hirnstamms (siehe Abbildung 9 und 10, z 40-60), sowie zum GPi (siehe Abbildung 9 und 10, z 70-80). Andererseits konnte für Verbindungen ausgehend von Gruppe-B-Läsionen gezeigt werden, dass sie den Thalamus in höherem Ausmaß mit einschließen (siehe Abbildung 9 und 10, z 70-90).

Die Quantifizierung und statistische Auswertung anatomischer Faserverteilung ergab signifikante Unterschiede für das GPi, den STN und den Thalamus (siehe Abbildung 11): Läsionen der Gruppe A wiesen stärkere Verbindungen zum GPi ($p=0,040$) und zum STN ($p=0,042$) auf, wohingegen Läsionen der Gruppe B höhere Konnektivität zum Thalamus ($p=0,048$) zeigten. Für das GPe ($p=0,401$) und das Zerebellum ($p=0,114$) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

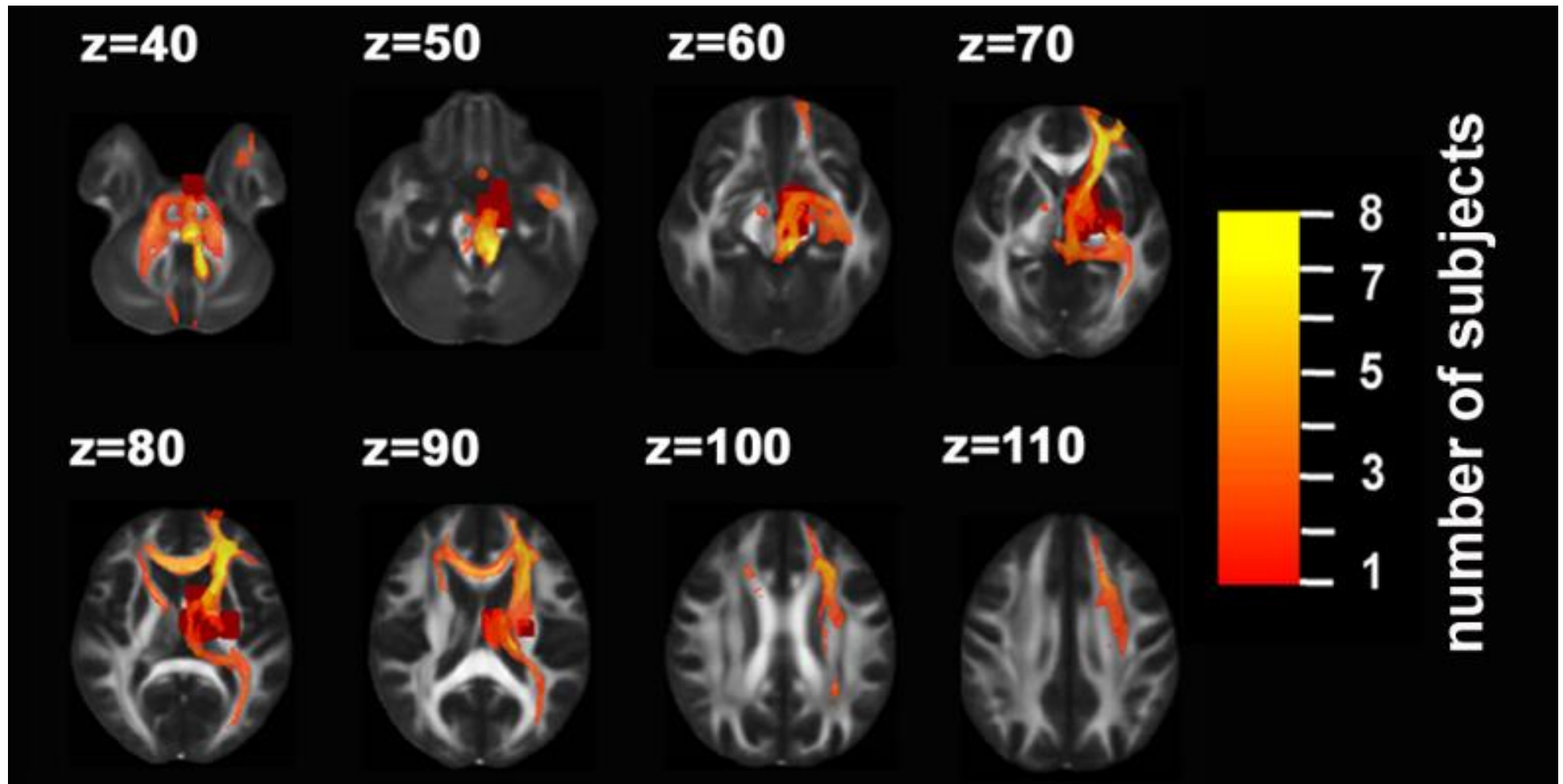


Abbildung 9: Darstellung der errechneten Konnektivität ausgehend von Läsionen der Gruppe A (dunkelrot). Je nach Ausmaß interindividueller Überlappung variiert die Farbgebung gemäß der Legende am rechten Rand; die anatomische Position wird durch die MNI-Koordinaten angezeigt

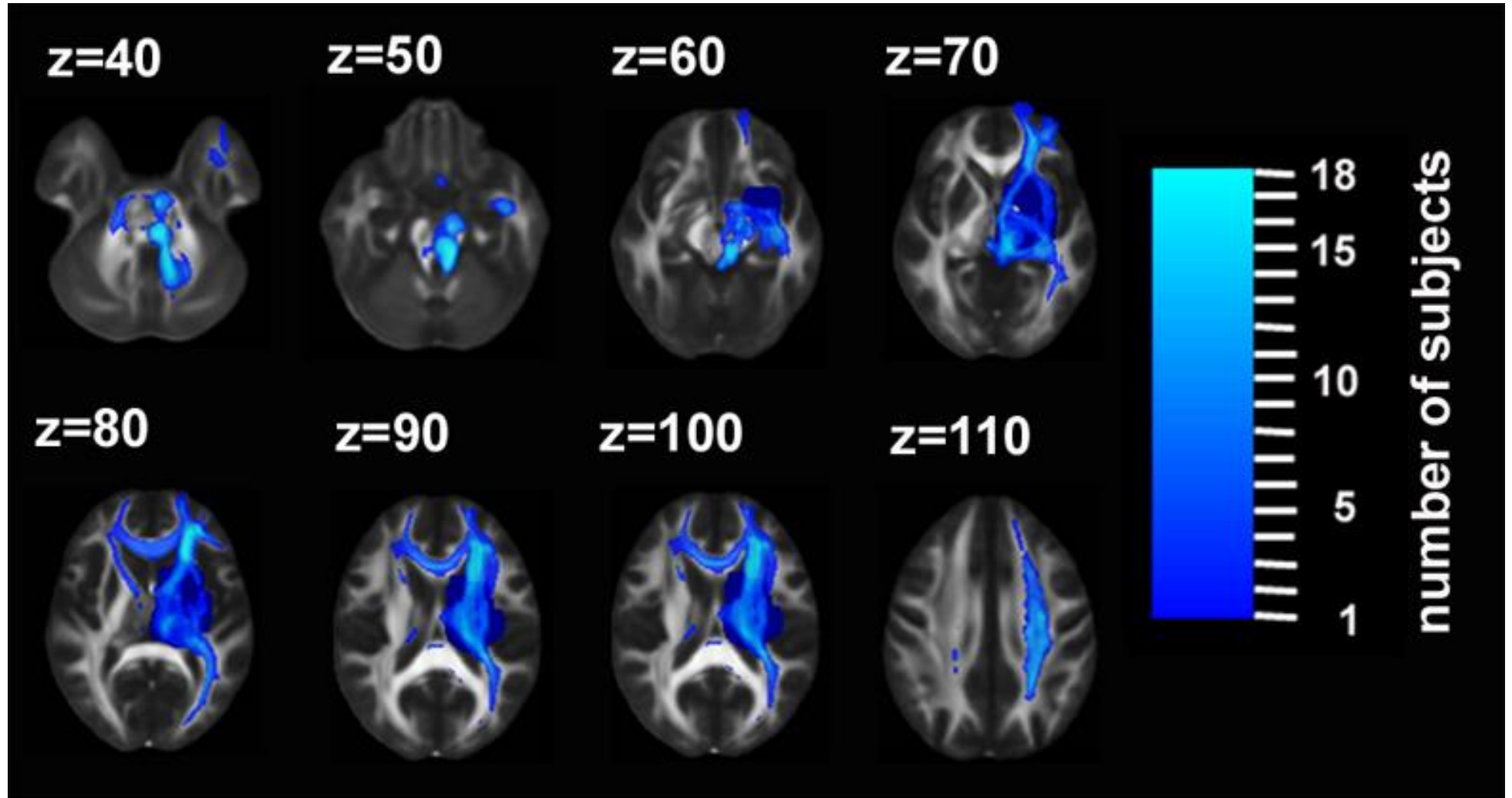


Abbildung 10: Darstellung der errechneten Konnektivität ausgehend von Läsionen der Gruppe B (dunkelblau). Je nach Ausmaß interindividueller Überlappung variiert der Farbgebung gemäß der Legende am rechten Rand; die anatomische Position wird durch die MNI-Koordinaten angezeigt

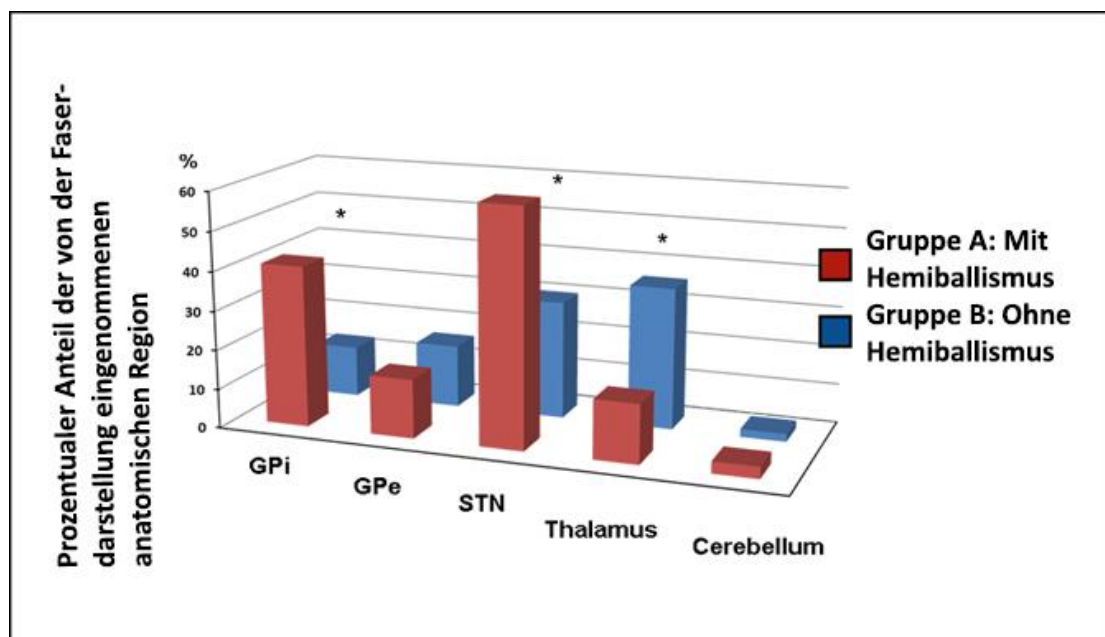


Abbildung 11: Darstellung der Konnektivitätsgrade in Bezug auf die anatomischen Regionen: GPi, GPe, STN, Thalamus, Zerebellum, für die symptomatische Gruppe A (rot) und die asymptotische Gruppe B (blau). Die Faserverteilung ist relative Überlappung einer Region durch die Fasern dargestellt; d.h. die Anzahl der Voxel die sowohl dem Fasertrakt als auch der anatomischen Zielregion zugeordnet werden können, wird mit der Gesamtzahl der Voxel der anatomischen Zielregion ins Verhältnis gesetzt.

Statistisch signifikante Unterschiede wurden für das GPi ($p=0,040$), den STN ($p=0,042$) und den Thalamus ($p=0,048$) errechnet. Nicht jedoch für das GPe ($p=0,401$) und das Zerebellum ($p=0,114$). Statistische Signifikanz ist durch Sternchen markiert (*).

3.4 Spezielle Betrachtung der Konnektivität und der Verteilungsmuster von Gruppe A

Abbildung 6 (1-8) stellt die Läsionen in der jeweiligen MR-Sequenz anhand der idealen Schicht dar. Aufgrund der retrospektiven Analyse liegt eine inhomogene Darstellung vor, da die Datensätze unverändert aus dem Archiv übernommen worden sind. Unter den acht Patienten mit Hemiballismus konnten Läsionen im GPi, GPe, Thalamus, Ncl. caudatus, STN, Hirnstamm und in der Capsula interna identifiziert werden. Interessanterweise liegen die Läsionen innerhalb der Gruppe A dabei alle in der linken Hemisphäre, was wahrscheinlich auf die geringe Anzahl an Patienten zurückzuführen sein dürfte. Kortikale Läsionen zeigten sich nicht.

Wie Abbildung 12 zeigt, lag bei diesen acht Patienten keine Präferenz für einen bestimmten anatomischen Ort der Schädigung vor. Stattdessen zeigte sich ein breites Verteilungsmuster in der subkortikalen Region. Die Anzahl der betroffenen Orte variierte dabei pro Patient zwischen zwei und fünf (bedingt durch die Ausdehnung der Läsion). Der Thalamus stellte den am häufigsten geschädigten anatomischen Ort dar (7 von 8 Patienten, Abbildung 12 B), gefolgt von der Capsula interna (5 von 8) und dem GPi (4 von 8). Der STN war nur in drei von acht Patienten betroffen.

3. Ergebnisse

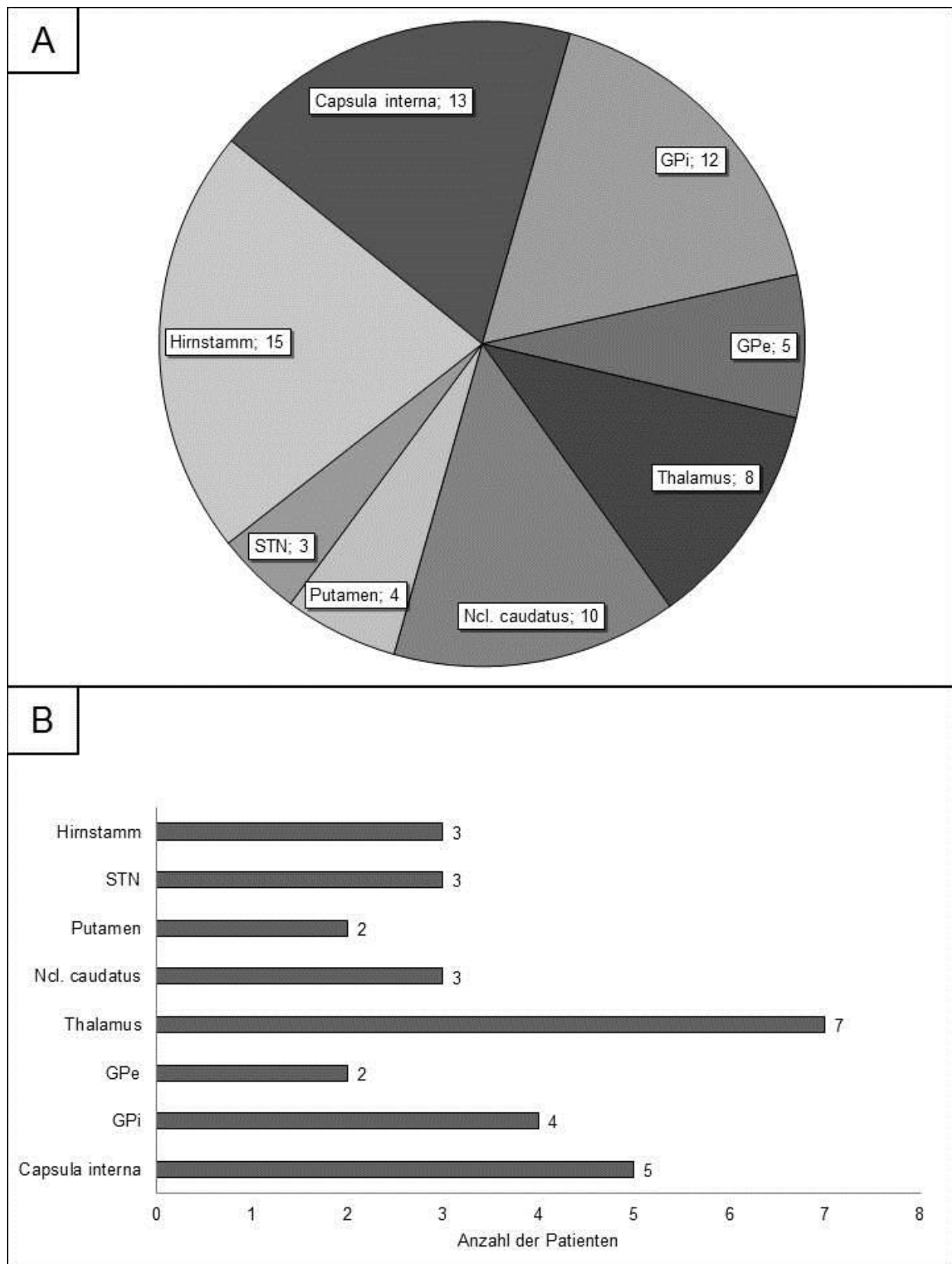


Abbildung 12: Quantifizierung der Verteilung der Läsionsorte. Abbildung 12 A stellt die relative Verteilung anhand der Anzahl der Voxel im jeweiligen anatomischen Kerngebiet dar. Der prozentuale Anteil ist dabei innerhalb der Segmente dargestellt. Abbildung 12 B stellt die Anzahl der Patienten dar, deren Läsionen innerhalb der aufgelisteten anatomischen Struktur identifiziert worden sind.

Wie Abbildung 9 zeigt, bestehen in der Gruppe A, ausgehend von den markierten ROIs, Faserverbindungen innerhalb der Basalganglien, zum Hirnstamm, zum Thalamus und zum Motorkortex. Zur besten graphischen Darstellung der stärksten Läsions-assoziierten Faserverbindungen wurde ein Schwellenwert von 90% gewählt. Die Stärke der Faserverbindung in der jeweiligen anatomischen Region wurde als mittlere Intensität der Voxel ungleich Null berechnet. Die daraus resultierenden Werte sind in Abbildung 13 graphisch dargestellt. Abbildung 13 A zeigt subkortikale Verbindungen, Abbildung 13 B kortikale Verbindungen. Die Stärke der Verbindungen war in den subkortikalen Bereichen ausgeprägter als in den kortikalen, was der kleineren Distanz zu den ursprünglichen ROIs geschuldet ist. Im Vergleich zu den anderen anatomischen Gebieten stechen visuell deutlich höhere Konnektivitätsstärken zum STN, zum pre-SMA und SMA heraus.

Statistisch lassen sich, ausgehend von den Läsionsorten, bei den subkortikalen Gebieten signifikante Unterschiede für die Faserverbindungen zwischen STN und GPe, STN und Thalamus, STN und Ncl caudatus, sowie STN und Putamen nachweisen (siehe Tabelle 2).

Bei den kortikalen Feldern konnten, ebenso ausgehend von den Läsionsorten, signifikante Unterschiede für die Faserverbindungen zwischen mesial-frontalen Regionen und prämotorischem Cortex (pre/SMA-PMC; SMA-PMC), den primär-sensomotorischen Arealen (pre-SMA-M1; pre-SMA-S1) und dem prämotorischen Areal (pre-SMA-PMC) festgestellt werden (siehe Tabelle 3). Für alle anderen Verbindungen ergab sich keine statistische Signifikanz.

3. Ergebnisse

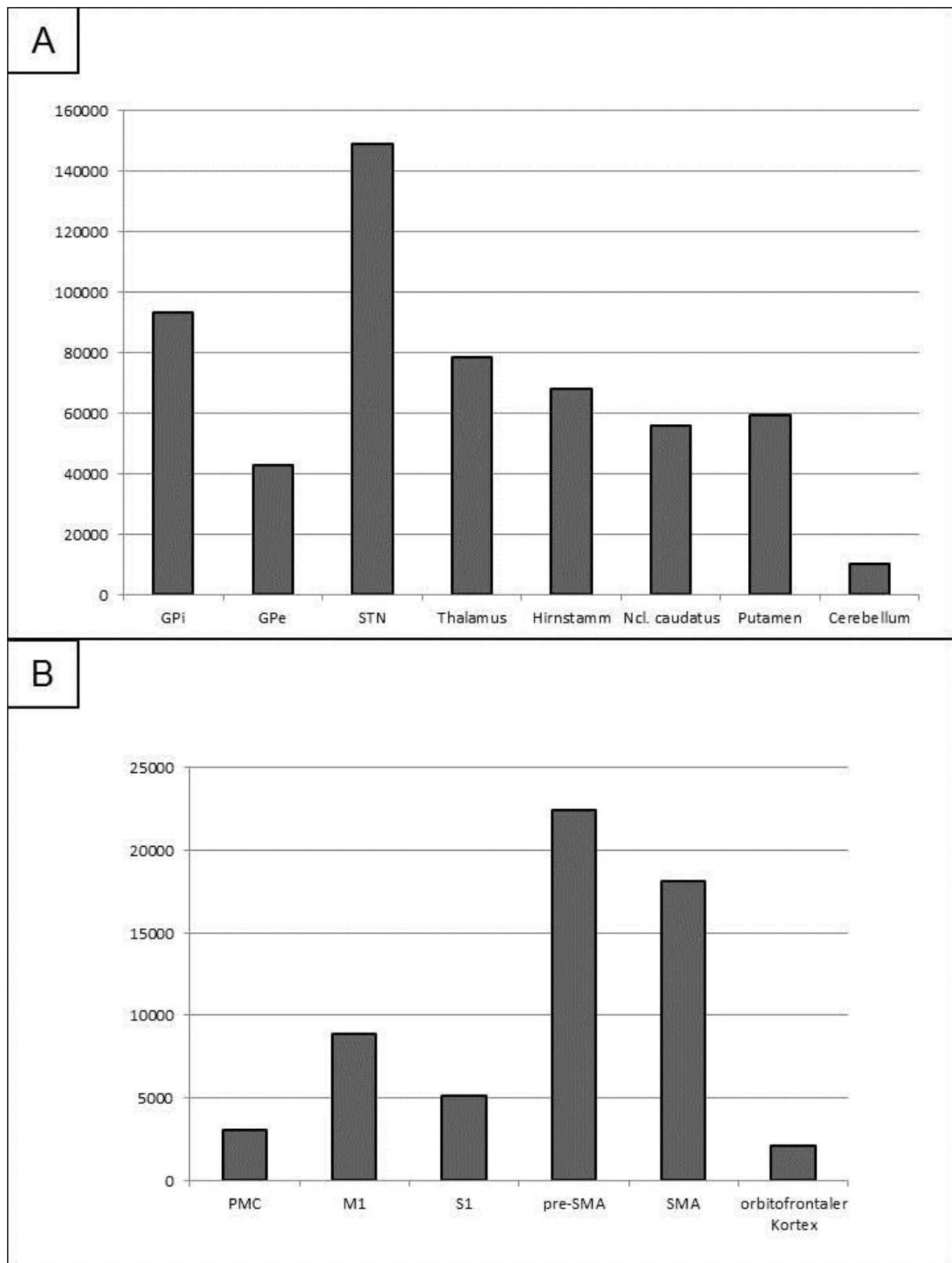


Abbildung 13: Stärke der Faserverbindungen, ausgehend von Läsionsorten der Gruppe A, dargestellt als mittlere Intensitätswerte der Voxel ungleich Null, für die subkortikalen (A) und kortikalen (B) anatomischen Orte, zu denen Faserverbindungen nachgewiesen worden sind.

3. Ergebnisse

Tabelle 2: Statistische Auswertung der Faserverbindungen subkortikaler Kerngebiete, ausgehend von Läsionsorten der Gruppe A (statistische Signifikanz mit * markiert)

Subkortikale Areale		p-Werte
Gesamtgruppenanalyse		
GPI	GPe	0,1052
GPI	STN	0,1649
GPI	Thalamus	0,2030
GPI	Hirnstamm	0,7285
GPI	Ncl. caudatus	0,0826
GPI	Putamen	0,2030
GPe	STN	0,0026 *
GPe	Thalamus	0,7285
GPe	Hirnstamm	0,2030
GPe	Ncl. caudatus	0,9079
GPe	Putamen	0,7285
STN	Thalamus	0,0078 *
STN	Hirnstamm	0,0826
STN	Ncl. caudatus	0,0018 *
STN	Putamen	0,0078 *
Thalamus	Hirnstamm	0,3545
Thalamus	Ncl. caudatus	0,6434
Thalamus	Putamen	1,0000
Hirnstamm	Ncl. caudatus	0,1649
Hirnstamm	Putamen	0,3545
Ncl. caudatus	Putamen	0,6434

Tabelle 3: Statistische Auswertung der Faserverbindungen kortikaler Regionen, ausgehend von Läsionsorten der Gruppe A (statistische Signifikanz mit * markiert)

Kortikale Areale		p-Werte
Gesamtgruppenanalyse		
PMC	M1	0,0398 *
PMC	S1	0,0578
PMC	pre-SMA	0,0001 *
PMC	SMA	0,0027 *
M1	S1	0,8744
M1	pre-SMA	0,0044 *
M1	SMA	0,3428
S1	pre-SMA	0,0027 *
S1	5	0,2684
pre-SMA	SMA	0,0578

4. Diskussion

4.1 Grundlegende Erkenntnisse

Es wurden acht Patienten mit Hemiballismussymptomatik hinsichtlich vaskulärer Läsionslokalisation und deren Konnektivitätsmustern untersucht (Gruppe A). Im Vergleich zur Patientengruppe ohne klinische Symptomatik (Gruppe B) konnten diesbezüglich Unterschiede festgestellt werden. Läsionen, die eine Symptomatik zur Folge hatten, waren vermehrt im GPi lokalisiert, oder zeigten eine stärkere Verbindung zum GPi sowie zum STN. Läsionen der Gruppe B waren im Vergleich zur Gruppe A lateraler lokalisiert, bei prozentualen Überlappungsanteil (54% von Gruppe A und 26% von Gruppe B).

4.2 Lokalisation der Läsionen und Stellenwert des STN bei Hemiballismus

In der Gruppe A untersuchten wir Läsionsorte und Konnektivitätsprofile von acht fokal vaskulären Läsionen, die zu Hemiballismus führten. Wir konnten Unterschiede bzgl. Läsionslokalisation und Faserverteilung feststellen: Läsionen zeigten keine Prädisposition bzgl. eines oder mehreren anatomischen Gebieten, hingegen war, ausgehend von diesen Läsionen, die Konnektivität zum STN höher als zu den meisten anderen subkortikalen Kerngebieten. Außerdem stellten wir eine höhere Konnektivität gegenüber mesialen frontalkortikalen Feldern fest. Diese Ergebnisse bestätigen unsere initiale Hypothese, dass Hemiballismus eher infolge einer Netzwerkstörung zu werten ist, als infolge einer Schädigung eines einzelnen anatomischen Orts.

Im Gegensatz zu der anfänglichen Sichtweise von Martin, nämlich dem Hemiballismus als ‚the syndrome of the body of Luys‘, konnten wir in der Gruppe A eine direkte Schädigung des STN nur in drei von acht Fällen nachweisen (siehe Abbildung 6, Schnittbild 2, 3, 6). Wobei nur eine dieser drei Läsionen mehr als 20% des STN-Volumens einnahm, was in den ersten Tierexperimenten als Schwellenwert ausgemacht wurde, um Hemiballismus zu induzieren (Whittier & Mettler, 1949).

Unser Ergebnis einer breiten, subkortikalen Läsionsverteilung deckt sich mit der Übersicht von Postuma und Lang von 2003, wo 53% aller Patienten mit Hemiballismus keine Schädigung des STN aufwiesen (Postuma & Lang, 2003). Diese Beobachtung widerspricht der ursprünglichen Sichtweise vom STN als zentraler pathogenetisch bedeutsamer Struktur bei Hemiballismus. Jedoch können wir anhand unserer Ergebnisse einen entscheidenden Einfluss des STN aufgrund des subkortikalen Konnektivitätsmusters bestätigen. Dies würde bedeuten, dass für die Pathogenese von Hemiballismus weniger eine singuläre Schädigung des STN von Bedeutung ist, als vielmehr eine Schädigung eines STN-Netzwerks.

In der Patientengruppe ohne Hemiballismus fand sich nur ein Patient, dessen Läsion sich in wesentlichem Ausmaß in den STN hinein erstreckte (d.h. >20% des STN-Gesamtvolumens (Whittier & Mettler, 1949) – siehe Abbildung 6, Schnittbild 10). Eine Dyskinesie, insbesondere Hemiballismus, war hier nicht zu beobachten.

Dies mag möglicherweise damit zu tun haben, dass in vorliegender Studie ausschließlich strukturelle Gesichtspunkte betrachtet werden, wohingegen funktionelle ausgespart bleiben (siehe Limitationen).

4.3 Konnektivität und ihre Verteilungsmuster

In vorliegender Studie konnten signifikante Gruppenunterschiede bzgl. Faserverteilung in GPi, STN und Thalamus festgestellt werden: Läsionen aus Gruppe A waren stärker mit dem GPi und dem STN verknüpft, wohingegen bei Läsionen aus Gruppe B deutlichere Verbindungen zum Thalamus nachzuweisen waren. Diese drei anatomischen Kerngebiete (STN, GPi, Thalamus), die im Gruppenvergleich zu signifikanten Unterschieden führten, stehen untereinander in Form einer subthalamo-pallido-thalamischen Verschaltung in Verbindung (Gallay *et al.*, 2008).

Die Bedeutung dieser Verschaltung in der Pathogenese des Hemiballismus wurde bereits in Tierversuchen verdeutlicht, wo man klinische Symptome durch Läsionen des dorsalen STN oder Läsionen in unmittelbarer dorsaler Umgebung des STN hervorrief (Whittier & Mettler, 1949; Mitchell *et al.*, 1985). Dieser anatomische Ort gilt als typische Lokalisation für den Verlauf des subthalamo-pallido-thalamischen Fasertrakts (Whittier & Mettler, 1949; Mitchell *et al.*, 1985; Gallay *et al.*, 2008). Lokale Stoffwechselstörungen dieser Region werden als pathophysiologisches Merkmal bei Hemiballismus angesehen (Mitchell *et al.*, 1985). Folglich können die Ergebnisse der vorliegenden Studie diese Entdeckungen untermauern, indem gezeigt wurde, dass stärker ausgeprägte Verbindungen innerhalb der Gruppe A zu GPi und STN nachweisbar waren, und es folglich im Falle der untersuchten Läsionen zu erheblicherem Untergang von Faserbahnen gekommen sein muss.

Andererseits wurde die Unversehrtheit des GPi und seiner Ausgangsbahnen – im Speziellen der pallidothalamischen Verbindung – immer als wichtiger Gesichtspunkt im Krankheitsbild ‚Hemiballismus‘ angesehen (Whittier & Mettler, 1949). Überdies wurden therapeutische GPi-Läsionen ganz bewusst gesetzt, um hyperkinetische Symptome zu lindern (Vidailhet, 2013).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können diese Daten nur teilweise belegen: Im Vergleich zur Gruppe B kann eine schwächere Faserverteilung innerhalb des Thalamus als Zielstruktur des pallidothalamischen Trakts festgestellt werden. Dies könnte als hohes Ausmaß intakter Pallidumausgänge bei Hemiballismus gedeutet werden. Außerdem sehen wir aber auch eine höhere Faserverteilung innerhalb der Gruppe A auf das GPi, was diesen

Daten gegenübersteht. Für eine tiefergehende Interpretation dieser Ergebnisse wäre es notwendig die Richtung der errechneten Faserverbindungen zu kennen, und somit Afferenzen von Efferenzen des Pallidum unterscheiden zu können. Wie oben erwähnt übersteigt dies jedoch die Fähigkeiten des Diffusion-MRI.

Für vorliegende Studie eine ‚Kontrollgruppe‘ der Hemiballismusgruppe gegenüberzustellen mag problematisch erscheinen. Im Zuge dessen wurde die klinische Symptomatik, anstatt der Läsionsgröße oder der anatomischen Lokalisation, als ausschlaggebendes Kriterium herangezogen.

4.4 Pathophysiologische Überlegungen zu Hemiballismus

Unser Wissen über die Pathophysiologie des Hemiballismus stammt in erster Linie aus Experimenten an Primaten. Darin wurden GABA-Antagonisten gezielt in verschiedene Strukturen der Basalganglien injiziert, um die Konsequenz auf die Motorik zu erfassen. Die Ausschaltung des STN und vor allem seines posterioren Anteils (Karachi *et al.*, 2009), führte dabei regelhaft zu Symptomen des Hemiballismus (Mitchell *et al.*, 1985). Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass STN-Läsionen nachgeschaltete Übertragungswege beeinflussten. Unter anderem sah man eine Abnahme der GPi-Aktivität (Hamada & DeLong, 1992), was Anlass dazu gab, den STN-GPi-Signalweg fortan als exzitatorisch anzusehen.

Außerdem stellten Hamada und Lang im Experiment mit zwei Rhesus-Affen fest, dass die Entladungsraten für GPi (und auch GPe) infolge einer STN-Läsion abnahmen und in der Folge eine erhöhte thalamokortikale Rückprojektion infolge der Disinhibition thalamokortikaler Neurone beobachtet werden konnte (Hamada & DeLong, 1992). Interessanterweise postulierte man infolge einiger älterer Studien, dass eine GPi-Schädigung per se, die ebenso zu einer verstärkten thalamokortikalen Rückprojektion führen müsste, keine dyskinetischen/ballistischen Symptome verursache (Carpenter & Whittier, 1952; Denny-Brown, 1960; DeLong & Coyle, 1979; Hore & Vilis, 1980; Horak & Anderson, 1984; Mink & Thach, 1991). Im Tierexperiment war die Unversehrtheit des Pallidums und der angrenzenden Strukturen Voraussetzung für die Induktion von Hemiballismus (Whittier & Mettler, 1949). Die Ergebnisse aus unserer Studie können dies nicht bestätigen, da die Hälfte unserer Patienten der Gruppe A Läsionen im GPi aufwiesen.

Die Ergebnisse der Studien der letzten Jahrzehnte lieferten Belege, die zum aktuellen pathophysiologischen Modell des Hemiballismus beitrugen (siehe Abbildung 12): Eine Läsion des STN führt zu einer Abnahme der GPi-Aktivität. Somit nimmt der inhibitorische Einfluss des Pallidums auf die motorischen Thalamuskern ab (Vitek *et al.*, 1999). Dies führt zu einer verstärkten exzitatorischen thalamokortikalen Rückprojektion und somit zu einer

Hyperkinesie in Form von Hemiballismus (Mitchell *et al.*, 1985; Mitchell *et al.*, 1989; Postuma & Lang, 2003; Hawley & Weiner, 2012).

Die Hypothese eines neuronalen Netzwerks als pathophysiologische Zielstruktur, im Gegensatz zu einem einzelnen ursächlichen anatomischen Gebiet, ließe sich durch die Tatsache bekräftigen, dass in vorliegender Studie eine ganze Reihe verschiedener Lokalisationen ausfindig gemacht werden konnten, die zu Hemiballismus führten.

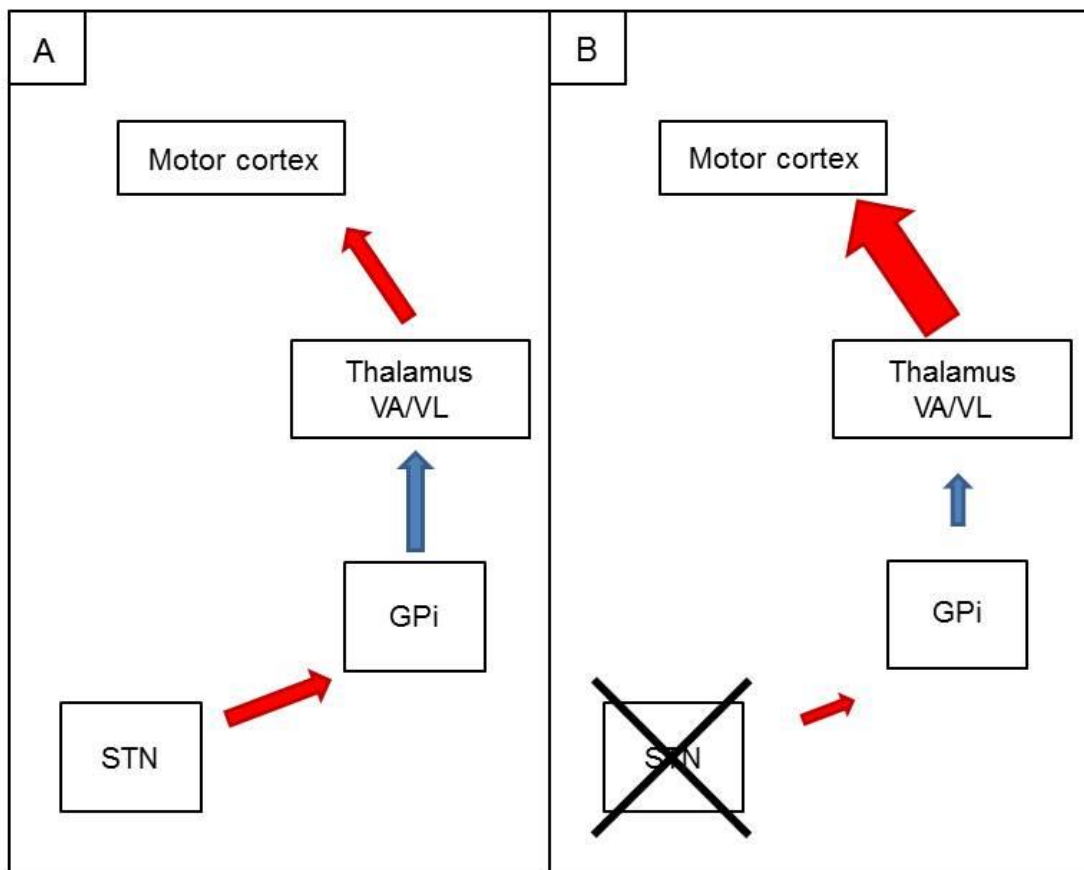


Abbildung 14: Darstellung der Interaktion zwischen STN, GPi, Thalamus und dem Motorkortex. Links: Normalzustand (12, A); Rechts: Infolge STN-Läsion (12, B) – rote Pfeile: Exzitation; blaue Pfeile: Inhibition; VA: Nucleus ventralis anterior thalami; VL: Nucleus ventralis lateralis thalami

4.5 Die Rolle des mesialen frontalen Cortex

Motorische Antworten, die den supplementär-sensomotorischen Feldern (SSMA) zugeordnet werden, sind, sowohl während eines fokalen Krampfanfalls, als auch während kortikaler elektrischer Stimulation, entweder tonische Körperhaltungen einer oder mehrerer Extremitäten und stellen eine Hemmung der Willkürmotorik dar, können aber auch schnelle unkontrollierte Bewegungen verursachen (Morris et al., 1988; Lim et al., 1994; King & Smith, 1996). Interessanterweise zeigt eine SPECT-Untersuchung während der Anfallsphase eines Krampfgeschehens im Bereich der SSMA eine Mehrdurchblutung der Basalganglien und des Thalamus, was sich mit den Ergebnissen unserer Untersuchung deckt. Bei Parkinsonpatienten wurde eine SMA-Aktivität bei L-Dopa-induzierten Dyskinesien gesehen (Bezard et al., 2001). Durch Inhibition der SMA mittels niederfrequenter transkranieller Magnetstimulation (TMS) konnten diese Dyskinesien gelindert werden (Koch et al., 2005). Es ist also vorstellbar, dass ein Ungleichgewicht innerhalb SSMA-Leitungsbahnen zur Entstehung von Dyskinesien beitragen könnte.

Im Gegensatz zur SMA, wurde die pre-SMA als Kontrollzentrum bei der Umsetzung willkürmotorischer Aufgaben, intern eingeleiteter Bewegungen und speziell bei konkurrierenden Handlungen gesehen (Nachev et al., 2007).

4.6 Anregungen zum aktuellen pathophysiologischen Modell des Hemiballismus

Wie oben bereits geschildert, existieren einige klinische und pathophysiologische Erkenntnisse, die nicht ausreichend durch derzeitige Modelle der Hemiballismusforschung erklärt werden können. Zum einen wurden Symptome des Hemiballismus bislang praktisch nie bei Parkinsonpatienten nach STN-Läsion beobachtet (Postuma & Lang, 2003; Munhoz et al., 2014). Man versuchte dies so zu erklären, dass aufgrund der Degeneration dopaminerger Übertragungswege die GPi-Aktivität bei Parkinsonpatienten höher sei. Ein Absinken der GPi-Aktivität infolge einer STN-Läsion würde somit nicht die Schwelle überschreiten, um hyperkinetische Symptome hervorzubringen (Guridi & Obeso, 2001). Zum anderen umfassen die Verschaltungen des STN einige Faserverbindungen mehr als in obigem subthalamopallidalem Modell dargestellt und sind deshalb als komplexer einzustufen (Wichmann & DeLong, 2003). Ihr Beitrag zu motorischen Funktionen kann durch obiges Modell nicht im Detail erfasst werden (Postuma & Lang, 2003).

4.7 Limitationen unserer Studie

Aus unterschiedlichen Gründen ergibt sich in unserer Studie eine Reihe von Limitationen. Mithilfe von DTI kann nur darüber entschieden werden inwieweit anatomische Fasern an bestimmten Verbindungen teilnehmen oder nicht. Jedoch kann weder über ihre Funktion als ‚hemmend‘ oder ‚erregend‘ entschieden werden, noch kann ihre Richtung im Sinne einer Efferenz oder Afferenz bestimmt werden. Aus diesem Grund wäre es hilfreich die Ergebnisse mit funktioneller MR-Bildgebung, sowie lokalen Feldpotentialen im Bereich der Basalganglien zu ergänzen. Außerdem existiert bei der probabilistischen Traktographie eine hohe Bias bezüglich falsch-positiver und falsch-negativer Ergebnisse.

Zudem wurden die Daten nicht in direktem Patientenkontakt für die Studie gewonnen. Dies war aufgrund der Seltenheit und der zeitlichen Begrenztheit der Symptomatik, sowie aufgrund des Risikos von Bewegungsartefakten nicht zu realisieren. Möglicherweise könnte auch eine höhere Anzahl an symptomatischen Patienten dabei helfen, den Beitrag der subthalamo-pallido-thalamo-kortikalen Faserverbindung an der Pathophysiologie des Hemiballismus detaillierter herauszuarbeiten.

5. Zusammenfassung

Unser Ziel war es in dieser Studie zu zeigen, dass das klinische Bild des Hemiballismus nicht Ausdruck einer einzelnen, anatomisch isolierten Läsion ist, sondern auf der Beeinträchtigung eines Netzwerkes beruht. Bei den Patienten mit Hemiballismus haben wir ein breites subkortikales Verteilungsspektrum der Läsionen gesehen, wobei eine klare Prädisposition von Faserverbindungen zum STN und zu mesialen kortikalen Strukturen zu sehen war.

Im Gruppenvergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B konnte festgestellt werden, dass Läsionen, die im GPi lokalisiert waren, sowie Läsionen, die den subthalamo-pallido-thalamischen Übertragungsweg beeinträchtigten, vermehrt zur Klinik des Hemiballismus führten.

Insgesamt stellen diese Ergebnisse die Hypothese infrage, dass der STN die pathognomonische, exklusive Zielstruktur bei der Induktion von Hemiballismus beim Menschen darstellt. Da die Daten dieser Studie jedoch ausschließlich auf strukturellen Konnektivitätsnachweisen beruhen, wäre eine Ergänzung in Form von Gewinnung lokaler Feldpotentiale oder von funktionellen MRI-Daten hilfreich, um etwaige Änderungen der Aktivitätsstruktur in motorischen Netzwerken zu detektieren.

Literaturverzeichnis

- (1) ABDULLAH, K.G., LUBELSKI, D., NUCIFORA, P.G. & BREM, S. (2013). Use of diffusion tensor imaging in glioma resection. *Neurosurg Focus* **34**, E1.
- (2) ABHINAV, K., YEH, F.C., PATHAK, S., SUSKI, V., LACOMIS, D., FRIEDLANDER, R.M. & FERNANDEZ-MIRANDA, J.C. (2014). Advanced diffusion MRI fiber tracking in neurosurgical and neurodegenerative disorders and neuroanatomical studies: A review. *Biochim Biophys Acta* **1842**, 2286-2297.
- (3) AHLKOG, J.E., NISHINO, H., EVIDENTE, V.G., TULLOCH, J.W., FORBES, G.S., CAVINESS, J.N. & GWINN-HARDY, K.A. (2001). Persistent chorea triggered by hyperglycemic crisis in diabetics. *Mov Disord* **16**, 890-898.
- (4) ALBIN, R.L., YOUNG, A.B. & PENNEY, J.B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* **12**, 366-375.
- (5) ALEXANDER, A.L., HASAN, K.M., LAZAR, M., TSURUDA, J.S. & PARKER, D.L. (2001). Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI. *Magn Reson Med* **45**, 770-780.
- (6) ALEXANDER, D.C., BARKER, G.J. & ARRIDGE, S.R. (2002). Detection and modeling of non-Gaussian apparent diffusion coefficient profiles in human brain data. *Magn Reson Med* **48**, 331-340.
- (7) ALEXANDER, G.E. & CRUTCHER, M.D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* **13**, 266-271.
- (8) ALEXANDER, G.E., DELONG, M.R. & STRICK, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* **9**, 357-381.
- (9) ANDERSSON, J., JENKINSON, M. & SMITH, S. (2007). Non-linear registration aka Spatial normalisation. *FMRIB Technial Report TR07JA2*.
- (10) ASTRADSSON, A., SCHWEDER, P., JOINT, C., FORROW, B., THEVATHASAN, W., PEREIRA, E.A., GREEN, A.L. & AZIZ, T.Z. (2010). Thalamotomy for postapoplectic hemiballistic chorea in older adults. *J Am Geriatr Soc* **58**, 2240-2241.
- (11) BASSER, P.J. & JONES, D.K. (2002). Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed* **15**, 456-467.
- (12) BASSER, P.J. & PIERPAOLI, C. (1998). A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med* **39**, 928-934.

- (13) BEAULIEU, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* **15**, 435-455.
- (14) BEHRENS, T.E., BERG, H.J., JBABDI, S., RUSHWORTH, M.F. & WOOLRICH, M.W. (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage* **34**, 144-155.
- (15) BEHRENS, T.E., JOHANSEN-BERG, H., WOOLRICH, M.W., SMITH, S.M., WHEELER-KINGSHOTT, C.A., BOULBY, P.A., BARKER, G.J., SILLERY, E.L., SHEEHAN, K., CICCARELLI, O., THOMPSON, A.J., BRADY, J.M. & MATTHEWS, P.M. (2003a). Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci* **6**, 750-757.
- (16) BEHRENS, T.E., WOOLRICH, M.W., JENKINSON, M., JOHANSEN-BERG, H., NUNES, R.G., CLARE, S., MATTHEWS, P.M., BRADY, J.M. & SMITH, S.M. (2003b). Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med* **50**, 1077-1088.
- (17) BENABID, A.L., POLLAK, P., GAO, D., HOFFMANN, D., LIMOUSIN, P., GAY, E., PAYEN, I. & BENAZZOUEZ, A. (1996). Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* **84**, 203-214.
- (18) BEZARD, E., BROTCHE, J.M. & GROSS, C.E. (2001). Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nat Rev Neurosci* **2**, 577-588.
- (19) BORREMANS, J.J., KRAUSS, J.K., FANARDJIAN, R.V. & SEEGER, W. (1996). Hemichorea-hemiballism associated with an ipsilateral intraventricular cyst after resection of a meningioma. *Parkinsonism Relat Disord* **2**, 155-159.
- (20) CARDOSO, F., JANKOVIC, J., GROSSMAN, R.G. & HAMILTON, W.J. (1995). Outcome after stereotactic thalamotomy for dystonia and hemiballismus. *Neurosurgery* **36**, 501-507; discussion 507-508.
- (21) CARPENTER, M.B. & WHITTIER, J.R. (1952). Study of methods for producing experimental lesions of the central nervous system with special reference to stereotaxic technique. *J Comp Neurol* **97**, 73-131.
- (22) CARPENTER, M.B., WHITTIER, J.R. & METTLER, F.A. (1950). Analysis of choreoid hyperkinesia in the Rhesus monkey; surgical and pharmacological analysis of hyperkinesia resulting from lesions in the subthalamic nucleus of Luys. *J Comp Neurol* **92**, 293-331.
- (23) CATANI, M. (2007). From hodology to function. *Brain* **130**, 602-605.

- (24) CATANI, M. & FFYTCH, D.H. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain* **128**, 2224-2239.
- (25) CAULEY, K.A., ANDREWS, T., GONYEA, J.V. & FILIPPI, C.G. (2010). Magnetic resonance diffusion tensor imaging and tractography of intracranial cavernous malformations: preliminary observations and characterization of the hemosiderin rim. *J Neurosurg* **112**, 814-823.
- (26) CHEVALIER, G., VACHER, S., DENIAU, J.M. & DESBAN, M. (1985). Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. I. The striato-nigral influence on tecto-spinal/tecto-diencephalic neurons. *Brain Res* **334**, 215-226.
- (27) CHUNG, H.W., CHOU, M.C. & CHEN, C.Y. (2011). Principles and limitations of computational algorithms in clinical diffusion tensor MR tractography. *AJNR Am J Neuroradiol* **32**, 3-13.
- (28) CHUNG, S.J., IM, J.H., LEE, M.C. & KIM, J.S. (2004). Hemichorea after stroke: clinical-radiological correlation. *J Neurol* **251**, 725-729.
- (29) CLEVELAND, G.G., CHANG, D.C., HAZLEWOOD, C.F. & RORSCHACH, H.E. (1976). Nuclear magnetic resonance measurement of skeletal muscle: anisotropy of the diffusion coefficient of the intracellular water. *Biophys J* **16**, 1043-1053.
- (30) CROSSMAN, A.R., SAMBROOK, M.A. & JACKSON, A. (1984). Experimental hemichorea/hemiballismus in the monkey. Studies on the intracerebral site of action in a drug-induced dyskinesia. *Brain* **107** (Pt 2), 579-596.
- (31) DE BELDER, F.E., OOT, A.R., VAN HECKE, W., VENSTERMANS, C., MENOVSKY, T., VAN MARCK, V., VAN GOETHEM, J., VAN DEN HAUWE, L., VANDEKERCKHOVE, M. & PARIZEL, P.M. (2012). Diffusion tensor imaging provides an insight into the microstructure of meningiomas, high-grade gliomas, and peritumoral edema. *J Comput Assist Tomogr* **36**, 577-582.
- (32) DELONG, M.R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* **13**, 281-285.
- (33) DELONG, M.R. & COYLE, J.T. (1979). Globus Pallidus lesions in the monkey produced by kainic acid: histologic and behavioral effects. *Appl Neurophysiol* **42**, 95-97.
- (34) DENIAU, J.M. & CHEVALIER, G. (1985). Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. II. The striato-nigral influence on thalamocortical cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Brain Res* **334**, 227-233.
- (35) DENNY-BROWN, D. (1960). Diseases of the basal ganglia. Their relation to disorders of movement. *Lancet* **2**, 1155-1162 concl.

- (36) DESIKAN, R.S., SEGONNE, F., FISCHL, B., QUINN, B.T., DICKERSON, B.C., BLACKER, D., BUCKNER, R.L., DALE, A.M., MAGUIRE, R.P., HYMAN, B.T., ALBERT, M.S. & KILLIANY, R.J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* **31**, 968-980.
- (37) DOSTROVSKY, J.O. & LOZANO, A.M. (2002). Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* **17 Suppl 3**, S63-68.
- (38) DRAGANSKI, B., KHERIF, F., KLOPPPEL, S., COOK, P.A., ALEXANDER, D.C., PARKER, G.J., DEICHMANN, R., ASHBURNER, J. & FRACKOWIAK, R.S. (2008). Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. *J Neurosci* **28**, 7143-7152.
- (39) DRIVER-DUNCKLEY, E. & EVIDENTE, V.G. (2005). Hemichorea-hemiballismus may respond to topiramate. *Clin Neuropharmacol* **28**, 142-144.
- (40) EVIDENTE, V.G., GWINN-HARDY, K., CAVINESS, J.N. & ALDER, C.H. (1999). Risperidone is effective in severe hemichorea/hemiballismus. *Mov Disord* **14**, 377-379.
- (41) FFYTCH, D.H. & CATANI, M. (2005). Beyond localization: from hodology to function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **360**, 767-779.
- (42) FINCH, E.D., HARMON, J.F. & MULLER, B.H. (1971). Pulsed NMR measurements of the diffusion constant of water in muscle. *Arch Biochem Biophys* **147**, 299-310.
- (43) FITZSIMMONS, J., KUBICKI, M. & SHENTON, M.E. (2013). Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* **26**, 172-187.
- (44) FLORA, E.D., PERERA, C.L., CAMERON, A.L. & MADDERN, G.J. (2010). Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord* **25**, 1550-1559.
- (45) GALEA, I., NORWOOD, F., PHILLIPS, M.J., SHEARMAN, C., MCMONAGLE, P. & GIBB, W.R. (2008). Pearls & Oy-sters: resolution of hemichorea following endarterectomy for severe carotid stenosis. *Neurology* **71**, e80-82.
- (46) GALLAY, M.N., JEANMONOD, D., LIU, J. & MOREL, A. (2008). Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. *Brain Struct Funct* **212**, 443-463.
- (47) GARRIDO, L., WEDEEN, V.J., KWONG, K.K., SPENCER, U.M. & KANTOR, H.L. (1994). Anisotropy of water diffusion in the myocardium of the rat. *Circ Res* **74**, 789-793.
- (48) GHIKA-SCHMID, F., GHIKA, J., REGLI, F. & BOGOUSLAVSKY, J. (1997). Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: the Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Sci* **146**, 109-116.

- (49) GOLDBLATT, D., MARKESBERY, W. & REEVES, A.G. (1974). Recurrent hemichorea following striatal lesions. *Arch Neurol* **31**, 51-54.
- (50) GUO, A.C., MACFALL, J.R. & PROVENZALE, J.M. (2002). Multiple sclerosis: diffusion tensor MR imaging for evaluation of normal-appearing white matter. *Radiology* **222**, 729-736.
- (51) GURIDI, J. & OBESO, J.A. (2001). The subthalamic nucleus, hemiballismus and Parkinson's disease: reappraisal of a neurosurgical dogma. *Brain* **124**, 5-19.
- (52) GURNEY, K., PRESCOTT, T.J. & REDGRAVE, P. (2001). A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy. *Biol Cybern* **84**, 401-410.
- (53) HABER, S.N. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat* **26**, 317-330.
- (54) HAMADA, I. & DELONG, M.R. (1992). Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in reduced pallidal neuronal activity during active holding. *J Neurophysiol* **68**, 1859-1866.
- (55) HANSEN, J.R. (1971). Pulsed NMR study of water mobility in muscle and brain tissue. *Biochim Biophys Acta* **230**, 482-486.
- (56) HASHIMOTO, T., MORITA, H., TADA, T., MARUYAMA, T., YAMADA, Y. & IKEDA, S. (2001). Neuronal activity in the globus pallidus in chorea caused by striatal lacunar infarction. *Ann Neurol* **50**, 528-531.
- (57) HAWLEY, J.S. & WEINER, W.J. (2012). Hemiballismus: current concepts and review. *Parkinsonism Relat Disord* **18**, 125-129.
- (58) HERZOG, J., HAMEL, W., WENZELBURGER, R., POTTER, M., PINSKER, M.O., BARTUSSEK, J., MORSNOWSKI, A., STEIGERWALD, F., DEUSCHL, G. & VOLKMANN, J. (2007). Kinematic analysis of thalamic versus subthalamic neurostimulation in postural and intention tremor. *Brain* **130**, 1608-1625.
- (59) HORAK, F.B. & ANDERSON, M.E. (1984). Influence of globus pallidus on arm movements in monkeys. I. Effects of kainic acid-induced lesions. *J Neurophysiol* **52**, 290-304.
- (60) HORE, J. & VILIS, T. (1980). Arm movement performance during reversible basal ganglia lesions in the monkey. *Exp Brain Res* **39**, 217-228.
- (61) HYLAND, H.H. & FORMAN, D.M. (1957). Prognosis in hemiballismus. *Neurology* **7**, 381-391.

- (62) INOUE, K., KOKETSU, D., KATO, S., KOBAYASHI, K., NAMBU, A. & TAKADA, M. (2012). Immunotoxin-mediated tract targeting in the primate brain: selective elimination of the cortico-subthalamic "hyperdirect" pathway. *PLoS One* **7**, e39149.
- (63) IWATA, N.K., KWAN, J.Y., DANIELIAN, L.E., BUTMAN, J.A., TOVAR-MOLL, F., BAYAT, E. & FLOETER, M.K. (2011). White matter alterations differ in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* **134**, 2642-2655.
- (64) JBABDI, S. & JOHANSEN-BERG, H. (2011). Tractography: where do we go from here? *Brain Connect* **1**, 169-183.
- (65) JBABDI, S., SOTIROPOULOS, S.N., SAVIO, A.M., GRANA, M. & BEHRENS, T.E. (2012). Model-based analysis of multishell diffusion MR data for tractography: how to get over fitting problems. *Magn Reson Med* **68**, 1846-1855.
- (66) JENKINSON, M., BANNISTER, P., BRADY, M. & SMITH, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* **17**, 825-841.
- (67) JENKINSON, M., BECKMANN, C.F., BEHRENS, T.E., WOOLRICH, M.W. & SMITH, S.M. (2012). Fsl. *Neuroimage* **62**, 782-790.
- (68) JENKINSON, M. & SMITH, S. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal* **5**, 143-156.
- (69) JOHNSON, W.G. & FAHN, S. (1977). Treatment of vascular hemiballism and hemichorea. *Neurology* **27**, 634-636.
- (70) JONES, D.K. (2010). Precision and accuracy in diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging* **21**, 87-99.
- (71) JONES, D.K., KNOSCHE, T.R. & TURNER, R. (2013). White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage* **73**, 239-254.
- (72) KANDIAH, N., TAN, K., LIM, C.C. & VENKETASUBRAMANIAN, N. (2009). Hyperglycemic choreoathetosis: role of the putamen in pathogenesis. *Mov Disord* **24**, 915-919.
- (73) KARACHI, C., GRABLI, D., BAUP, N., MOUNAYAR, S., TANDE, D., FRANCOIS, C. & HIRSCH, E.C. (2009). Dysfunction of the subthalamic nucleus induces behavioral and movement disorders in monkeys. *Mov Disord* **24**, 1183-1192.
- (74) KING, D.W. & SMITH, J.R. (1996). Supplementary sensorimotor area epilepsy in adults. *Adv Neurol* **70**, 285-291.

- (75) KLAWANS, H.L., MOSES, H., 3RD, NAUSIEDA, P.A., BERGEN, D. & WEINER, W.J. (1976). Treatment and prognosis of hemiballismus. *N Engl J Med* **295**, 1348-1350.
- (76) KOCH, G., BRUSA, L., CALTAGIRONE, C., PEPPE, A., OLIVERI, M., STANZIONE, P. & CENTONZE, D. (2005). rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology* **65**, 623-625.
- (77) LANCIEGO, J.L., LUQUIN, N. & OBESO, J.A. (2012). Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med*.
- (78) LAWES, I.N., BARRICK, T.R., MURUGAM, V., SPIERINGS, N., EVANS, D.R., SONG, M. & CLARK, C.A. (2008). Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *Neuroimage* **39**, 62-79.
- (79) LAZAR, M., ALEXANDER, A.L., THOTTAKARA, P.J., BADIE, B. & FIELD, A.S. (2006). White matter reorganization after surgical resection of brain tumors and vascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* **27**, 1258-1271.
- (80) LE BIHAN, D., MANGIN, J.F., POUPON, C., CLARK, C.A., PAPPATA, S., MOLKO, N. & CHABRIAT, H. (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* **13**, 534-546.
- (81) LE BIHAN, D., POUPON, C., AMADON, A. & LETHIMONNIER, F. (2006). Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging* **24**, 478-488.
- (82) LEE, M.S. & MARSDEN, C.D. (1994). Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord* **9**, 493-507.
- (83) LIM, S.H., DINNER, D.S., PILLAY, P.K., LUDERS, H., MORRIS, H.H., KLEM, G., WYLLIE, E. & AWAD, I.A. (1994). Functional anatomy of the human supplementary sensorimotor area: results of extraoperative electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **91**, 179-193.
- (84) LIU, C., BAMMER, R., ACAR, B. & MOSELEY, M.E. (2004). Characterizing non-Gaussian diffusion by using generalized diffusion tensors. *Magn Reson Med* **51**, 924-937.
- (85) LOZANO, A.M. (2001). The subthalamic nucleus: myth and opportunities. *Mov Disord* **16**, 183-184.
- (86) MARTIN, J.P. (1957). Hemichorea (hemiballismus) without lesions in the corpus Luysii. *Brain* **80**, 1-10.
- (87) MINEMATSU, K., LI, L., FISHER, M., SOTAK, C.H., DAVIS, M.A. & FIANDACA, M.S. (1992). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: rapid and quantitative detection of focal brain ischemia. *Neurology* **42**, 235-240.

- (88) MINK, J.W. & THACH, W.T. (1991). Basal ganglia motor control. III. Pallidal ablation: normal reaction time, muscle cocontraction, and slow movement. *J Neurophysiol* **65**, 330-351.
- (89) MINTOROVITCH, J., MOSELEY, M.E., CHILEUITT, L., SHIMIZU, H., COHEN, Y. & WEINSTEIN, P.R. (1991). Comparison of diffusion- and T2-weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Magn Reson Med* **18**, 39-50.
- (90) MIOCINOVIC, S., SOMAYAJULA, S., CHITNIS, S. & VITEK, J.L. (2013). History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurol* **70**, 163-171.
- (91) MITCHELL, I.J., CLARKE, C.E., BOYCE, S., ROBERTSON, R.G., PEGGS, D., SAMBROOK, M.A. & CROSSMAN, A.R. (1989). Neural mechanisms underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience* **32**, 213-226.
- (92) MITCHELL, I.J., JACKSON, A., SAMBROOK, M.A. & CROSSMAN, A.R. (1985). Common neural mechanisms in experimental chorea and hemiballismus in the monkey. Evidence from 2-deoxyglucose autoradiography. *Brain Res* **339**, 346-350.
- (93) MORI, S. & VAN ZIJL, P.C. (2002). Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed* **15**, 468-480.
- (94) MORRIS, H.H., 3RD, DINNER, D.S., LUDERS, H., WYLLIE, E. & KRAMER, R. (1988). Supplementary motor seizures: clinical and electroencephalographic findings. *Neurology* **38**, 1075-1082.
- (95) MOSELEY, M.E., KUCHARCZYK, J., MINTOROVITCH, J., COHEN, Y., KURHANOWICZ, J., DERUGIN, N., ASGARI, H. & NORMAN, D. (1990). Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* **11**, 423-429.
- (96) MUKAND, J.A., FITZSIMMONS, C., WENNEMER, H.K., CARRILLO, A., CAI, C. & BAILEY, K.M. (2005). Olanzapine for the treatment of hemiballismus: A case report. *Arch Phys Med Rehabil* **86**, 587-590.
- (97) MUNHOZ, R.P., CERASA, A. & OKUN, M.S. (2014). Surgical treatment of dyskinesia in Parkinson's disease. *Front Neurol* **5**, 65.
- (98) NACHEV, P., WYDELL, H., O'NEILL, K., HUSAIN, M. & KENNARD, C. (2007). The role of the pre-supplementary motor area in the control of action. *Neuroimage* **36 Suppl 2**, T155-163.
- (99) NAMBU, A. (2004). A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog Brain Res* **143**, 461-466.

- (100) NAMBU, A., TOKUNO, H. & TAKADA, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* **43**, 111-117.
- (101) NUCIFORA, P.G., VERMA, R., LEE, S.K. & MELHEM, E.R. (2007). Diffusion-tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity. *Radiology* **245**, 367-384.
- (102) OH, S.H., LEE, K.Y., IM, J.H. & LEE, M.S. (2002). Chorea associated with non-ketotic hyperglycemia and hyperintensity basal ganglia lesion on T1-weighted brain MRI study: a meta-analysis of 53 cases including four present cases. *J Neurol Sci* **200**, 57-62.
- (103) PAREES, I., HERNANDEZ-VARA, J. & ALVAREZ-SABIN, J. (2010). [Post-stroke hemichorea: observation-based study of 15 cases]. *Rev Neurol* **51**, 460-464.
- (104) PARKER, G.J., HAROON, H.A. & WHEELER-KINGSHOTT, C.A. (2003). A framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICO) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements. *J Magn Reson Imaging* **18**, 242-254.
- (105) PIERPAOLI, C. & BASSER, P.J. (1996). Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* **36**, 893-906.
- (106) POSTON, K.L. & EIDELBERG, D. (2012). Functional brain networks and abnormal connectivity in the movement disorders. *Neuroimage* **62**, 2261-2270.
- (107) POSTUMA, R.B. & LANG, A.E. (2003). Hemiballism: revisiting a classic disorder. *Lancet Neurol* **2**, 661-668.
- (108) PRENCIPE, M., CULASSO, F., RASURA, M., ANZINI, A., BECCIA, M., CAO, M., GIUBILEI, F. & FIESCHI, C. (1998). Long-term prognosis after a minor stroke: 10-year mortality and major stroke recurrence rates in a hospital-based cohort. *Stroke* **29**, 126-132.
- (109) RAMNANI, N., BEHRENS, T.E., PENNY, W. & MATTHEWS, P.M. (2004). New approaches for exploring anatomical and functional connectivity in the human brain. *Biol Psychiatry* **56**, 613-619.
- (110) REDGRAVE, P., COIZET, V., COMOLI, E., MCHAFFIE, J.G., LERICHE, M., VAUTRELLE, N., HAYES, L.M. & OVERTON, P. (2010). Interactions between the Midbrain Superior Colliculus and the Basal Ganglia. *Front Neuroanat* **4**.
- (111) REESE, T.G., WEISSKOFF, R.M., SMITH, R.N., ROSEN, B.R., DINSMORE, R.E. & WEDEEN, V.J. (1995). Imaging myocardial fiber architecture in vivo with magnetic resonance. *Magn Reson Med* **34**, 786-791.

- (112) REIJMER, Y.D., FREEZE, W.M., LEEMANS, A., BIESELS, G.J. & ON BEHALF OF THE UTRECHT VASCULAR COGNITIVE IMPAIRMENT STUDY, G. (2013). The Effect of Lacunar Infarcts on White Matter Tract Integrity. *Stroke*.
- (113) RISTIC, A., MARINKOVIC, J., DRAGASEVIC, N., STANISAVLJEVIC, D. & KOSTIC, V. (2002). Long-term prognosis of vascular hemiballismus. *Stroke* **33**, 2109-2111.
- (114) SACH, M., WINKLER, G., GLAUCHE, V., LIEPERT, J., HEIMBACH, B., KOCH, M.A., BUCHEL, C. & WEILLER, C. (2004). Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* **127**, 340-350.
- (115) SAFIRSTEIN, B., SHULMAN, L.M. & WEINER, W.J. (1999). Successful treatment of hemichorea with olanzapine. *Mov Disord* **14**, 532-533.
- (116) SALGADO, A.V., FERRO, J.M. & GOUVEIA-OLIVEIRA, A. (1996). Long-term prognosis of first-ever lacunar strokes. A hospital-based study. *Stroke* **27**, 661-666.
- (117) SHANNON, K.M. (2005). Hemiballismus. *Curr Treat Options Neurol* **7**, 203-210.
- (118) SHERBONDY, A.J., DOUGHERTY, R.F., BEN-SHACHAR, M., NAPEL, S. & WANDELL, B.A. (2008). ConTrack: finding the most likely pathways between brain regions using diffusion tractography. *J Vis* **8**, 15 11-16.
- (119) SLAVIN, K.V., BAUMANN, T.K. & BURCHIEL, K.J. (2004). Treatment of hemiballismus with stereotactic pallidotomy. Case report and review of the literature. *Neurosurg Focus* **17**, E7.
- (120) SMITH, S.M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* **17**, 143-155.
- (121) SMITH, S.M., JENKINSON, M., WOOLRICH, M.W., BECKMANN, C.F., BEHRENS, T.E., JOHANSEN-BERG, H., BANNISTER, P.R., DE LUCA, M., DROBNJAK, I., FLITNEY, D.E., NIAZY, R.K., SAUNDERS, J., VICKERS, J., ZHANG, Y., DE STEFANO, N., BRADY, J.M. & MATTHEWS, P.M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* **23 Suppl 1**, S208-219.
- (122) SORENSEN, A.G., BUONANNO, F.S., GONZALEZ, R.G., SCHWAMM, L.H., LEV, M.H., HUANG-HELLINGER, F.R., REESE, T.G., WEISSKOFF, R.M., DAVIS, T.L., SUWANWELA, N., CAN, U., MOREIRA, J.A., COPEN, W.A., LOOK, R.B., FINKLESTEIN, S.P., ROSEN, B.R. & KOROSHETZ, W.J. (1996). Hyperacute stroke: evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* **199**, 391-401.
- (123) STEJSKAL EO, T.J. (1965). Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys*, 288-292.

- (124) SUAREZ, J.I., METMAN, L.V., REICH, S.G., DOUGHERTY, P.M., HALLETT, M. & LENZ, F.A. (1997). Pallidotomy for hemiballismus: efficacy and characteristics of neuronal activity. *Ann Neurol* **42**, 807-811.
- (125) TAYLOR, D.G. & BUSHELL, M.C. (1985). The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique. *Phys Med Biol* **30**, 345-349.
- (126) TOURNIER, J.D., CALAMANTE, F., GADIAN, D.G. & CONNELLY, A. (2004). Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *Neuroimage* **23**, 1176-1185.
- (127) TROIANO, A.R., MICHELI, F.E., ALARCON, F. & TEIVE, H.A. (2006). Movement disorders in Latin America. *Parkinsonism Relat Disord* **12**, 125-138.
- (128) TUCH, D.S., REESE, T.G., WIEGELL, M.R., MAKRIS, N., BELLIVEAU, J.W. & WEDEEN, V.J. (2002). High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magn Reson Med* **48**, 577-582.
- (129) VAN DER GRAAFF, M.M., SAGE, C.A., CAAN, M.W., AKKERMAN, E.M., LAVINI, C., MAJOIE, C.B., NEDERVEEN, A.J., ZWINDERMAN, A.H., VOS, F., BRUGMAN, F., VAN DEN BERG, L.H., DE RIJK, M.C., VAN DOORN, P.A., VAN HECKE, W., PEETERS, R.R., ROBBERECHT, W., SUNAERT, S. & DE VISSER, M. (2011). Upper and extra-motoneuron involvement in early motoneuron disease: a diffusion tensor imaging study. *Brain* **134**, 1211-1228.
- (130) VAN DONKELAAR, C.C., KRETZERS, L.J., BOVENDEERD, P.H., LATASTER, L.M., NICOLAY, K., JANSSEN, J.D. & DROST, M.R. (1999). Diffusion tensor imaging in biomechanical studies of skeletal muscle function. *J Anat* **194** (Pt 1), 79-88.
- (131) VAN GELDEREN, P., DE VLEESCHOUWER, M.H., DESPRES, D., PEKAR, J., VAN ZIJL, P.C. & MOONEN, C.T. (1994a). Water diffusion and acute stroke. *Magn Reson Med* **31**, 154-163.
- (132) VAN GELDEREN, P., DESPRES, D., VAN ZIJL, P.C. & MOONEN, C.T. (1994b). Evaluation of restricted diffusion in cylinders. Phosphocreatine in rabbit leg muscle. *J Magn Reson B* **103**, 255-260.
- (133) VIDAILHET, M. (2013). Treatment of movement disorders in dystonia-choreoathetosis cerebral palsy. *Handb Clin Neurol* **111**, 197-202.
- (134) VIDA KOVIC, A., DRAGASEVIC, N. & KOSTIC, V.S. (1994). Hemiballismus: report of 25 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **57**, 945-949.
- (135) VITEK, J.L., CHOCKKAN, V., ZHANG, J.Y., KANEOKE, Y., EVATT, M., DELONG, M.R., TRICHE, S., MEWES, K., HASHIMOTO, T. & BAKAY, R.A. (1999). Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* **46**, 22-35.

- (136) VOLLMAR, C., O'MUIRCHEARTAIGH, J., BARKER, G.J., SYMMS, M.R., THOMPSON, P., KUMARI, V., DUNCAN, J.S., JANZ, D., RICHARDSON, M.P. & KOEPP, M.J. (2011). Motor system hyperconnectivity in juvenile myoclonic epilepsy: a cognitive functional magnetic resonance imaging study. *Brain* **134**, 1710-1719.
- (137) VOLLMAR, C., O'MUIRCHEARTAIGH, J., SYMMS, M.R., BARKER, G.J., THOMPSON, P., KUMARI, V., STRETTON, J., DUNCAN, J.S., RICHARDSON, M.P. & KOEPP, M.J. (2012). Altered microstructural connectivity in juvenile myoclonic epilepsy: the missing link. *Neurology* **78**, 1555-1559.
- (138) WHITTIER, J.R. (1947). Ballism and the subthalamic nucleus hypothalamicus; corpus luyssi) review of the literature and study of 30 cases. *Arch Neurol Psychiatry* **58**, 672-692.
- (139) WHITTIER, J.R. & METTLER, F.A. (1949). Studies on the subthalamus of the rhesus monkey; hyperkinesia and other physiologic effects of subthalamic lesions; with special reference to the subthalamic nucleus of Luys. *J Comp Neurol* **90**, 319-372.
- (140) WICHMANN, T. & DELONG, M.R. (2003). Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Adv Neurol* **91**, 9-18.
- (141) WITT, J., STARR, P.A. & OSTREM, J.L. (2013). Use of pallidal deep brain stimulation in postinfarct hemidystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* **91**, 243-247.
- (142) YELNIK, J. (2002). Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord* **17 Suppl 3**, S15-21.
- (143) ZHANG, K., BHATIA, S., OH, M.Y., COHEN, D., ANGLE, C. & WHITING, D. (2010). Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg* **112**, 1271-1276.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Basalgangliennetzwerks und dessen Neurotransmitter modifiziert nach Alexander GE und Crutcher MD 1990 ; inhibitorische Neurone: blau; exzitatorische Neurone: rot; direkter ‚pathway‘: Grüne Umrandung; indirekter ‚pathway‘: Gelbe Umrandung	- 3 -
Abbildung 2: 2-1 Schematische Darstellung des Diffusionsverhaltens bei isotropen (A) und anisotropen (B) Zuständen, sowie Zuständen nach Gewebeschädigung (C). 2-2 Schematische Darstellung zum Diffusionsverhalten von Wasser entlang eines myelinisierten Axons, mit freier Diffusion parallel zum Axon und eingeschränkter Diffusion senkrecht zum Axon bedingt durch Zellverbände/ Membranen.	- 9 -
Abbildung 3: Suchstrategie und Datengewinnung	- 14 -
Abbildung 4: Daten-Pipeline für alle Daten dieser Studie (Patientengruppe mit Hemiballismus = Gruppe A mit n=8 und Patientengruppe ohne Hemiballismus = Gruppe B mit n=18)....	- 15 -
Abbildung 5: Gründe für den Patientenausschluss	- 21 -
Abbildung 6: Darstellung der vaskulär bedingten Läsionen im jeweilig verfügbaren CT/MRT in axialer Schichtung; der Schädigungsort wird durch die roten Pfeile markiert; Die Aufnahmen 1-8 gehören der Gruppe A an, die Aufnahmen 9-26 der klinisch asymptomatischen Patientengruppe B	- 24 -
Abbildung 7: Verteilung der Läsionen der Gruppe A (rot) und der Gruppe B (blau) normalisiert mit dem MNI-Template; je nach Ausmaß interindividueller Überlappung der Läsionen variiert die Farbgebung gemäß Legende am rechten Rand; in der ersten Reihe der Grafik sind koronare Schnitte zu sehen, in der zweiten axiale; die anatomische Lage wird durch die MNI-Koordinaten oberhalb angezeigt.....	- 26 -
Abbildung 8: Statistische Auswertung bzgl. anatomischer Verteilung der Läsionen innerhalb der Gruppen A und B. Bei der Darstellung wurde das relative Ausmaß der Überlappung zwischen Läsion und anatomischer Region durch das Verhältnis zwischen Anteil geschädigter Voxel der Region und Gesamtanzahl der Voxel der Region ausgedrückt. Signifikante Unterschiede zeigte sich beim GPi ($p=0,025$), nicht jedoch beim GPe ($p=0,236$), dem STN ($p=0,138$) und dem Thalamus ($p=0,058$). Statistische Signifikanz ist durch Sternchen gekennzeichnet (*).	- 27 -
Abbildung 9: Darstellung der errechneten Konnektivität ausgehend von Läsionen der Gruppe A (dunkelrot). Je nach Ausmaß interindividueller Überlappung variiert die Farbgebung gemäß der Legende am rechten Rand; die anatomische Position wird durch die MNI-Koordinaten angezeigt.....	- 29 -
Abbildung 10: Darstellung der errechneten Konnektivität ausgehend von Läsionen der Gruppe B (dunkelblau). Je nach Ausmaß interindividueller Überlappung variiert der Farbgebung gemäß der Legende am rechten Rand; die anatomische Position wird durch die MNI-Koordinaten angezeigt.....	- 30 -
Abbildung 11: Darstellung der Konnektivitätsgrade in Bezug auf die anatomischen Regionen: GPi, GPe, STN, Thalamus, Zerebellum, für die symptomatische Gruppe A (rot) und die asymptomatische Gruppe B (blau). Die Faserverteilung ist relative Überlappung einer Region durch die Fasern dargestellt; d.h. die Anzahl der Voxel die sowohl dem Fasertrakt als auch der anatomischen Zielregion zugeordnet werden können, wird mit der Gesamtzahl der Voxel der anatomischen Zielregion ins Verhältnis gesetzt.	- 31 -
Abbildung 12: Quantifizierung der Verteilung der Läsionsorte. Abbildung 12 A stellt die relative Verteilung anhand der Anzahl der Voxels im jeweiligen anatomischen Kerngebiet dar. Der prozentuale Anteil ist dabei innerhalb der Segmente dargestellt. Abbildung 12 B	

stellt die Anzahl der Patienten dar, deren Läsionen innerhalb der aufgelisteten anatomischen Struktur identifiziert worden sind.....	- 32 -
Abbildung 13: Stärke der Faserverbindungen, dargestellt als mittlere Intensitätswerte der Voxel ungleich Null, für die subkortikalen (A) und kortikalen (B) anatomischen Orte, zu denen Faserverbindungen nachgewiesen worden sind.....	- 34 -
Abbildung 14: Darstellung der Interaktion zwischen STN, GPi, Thalamus und dem Motorkortex. Links: Normalzustand (12, A); Rechts: Infolge STN-Läsion (12, B) – rote Pfeile: Exzitation; blaue Pfeile: Inhibition; VA: Nucleus ventralis anterior thalami; VL: Nucleus ventralis lateralis thalami	- 39 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung und Beschreibung der berücksichtigten Patientendaten; rot: Patienten der Gruppe A; blau: Patienten der Gruppe B	- 22 -
Tabelle 2: Statistische Auswertung der Faserverbindungen subkortikaler Kerngebiete (statistische Signifikanz mit * markiert).....	- 35 -
Tabelle 3: Statistische Auswertung der Faserverbindungen kortikaler Kerngebiete (statistische Signifikanz mit * markiert).....	- 35 -

Anhang Methodik

Zu 2.2.1.2:

fslmaths - simple but powerful program to allow mathematical manipulation of images. Now includes spatial and temporal filtering, statistic conversion (e.g. z to p-values), diffusion tensor decomposition, and TFCE calculation.

fslmaths commands:

Usage: fslmaths [-dt <datatype>] <first_input> [operations and inputs] <output> [-odt <datatype>]

Datatype information:

-dt sets the datatype used internally for calculations (default float for all except double images)

-odt sets the output datatype (default as original image)

Possible datatypes are: char short int float double

Additionally "-dt input" will set the internal datatype to that of the original image

Binary operations (image-image or image-number):

(inputs can be either an image or a number)

-add : add following input to current image

-sub : subtract following input from current image

-mul : multiply current image by following input

-div : divide current image by following input

-rem : modulus remainder – divide current image by following input and take remainder

-mas : use (following image>0) to mask current image

-thr : use following number to threshold current image (zero anything below the number)

-thrp : use following percentage (0-100) of ROBUST RANGE to threshold current image (zero anything below the number)

-thrP : use following percentage (0-100) of ROBUST RANGE of non-zero voxels and threshold below

-uthr : use following number to upper-threshold current image (zero anything above the number)

-uthrp : use following percentage (0-100) of ROBUST RANGE to upper-threshold current image (zero anything above the number)

-uthrP : use following percentage (0-100) of ROBUST RANGE of non-zero voxels and threshold above

-max : take maximum of following input and current image

-min : take minimum of following input and current image

-seed : seed random number generator with following number

Basic unary operations (algebraic operation on an image):

-exp : exponential

-log : natural logarithm

-sqr : square

-sqrt : square root

-recip : reciprocal (1/current image)

-abs : absolute value

-bin : use (current image>0) to binarise

-index : replace each nonzero voxel with a unique (subject to wrapping) index number

-grid <value> <spacing> : add a 3D grid of intensity <value> with grid spacing <spacing>

-edge : edge strength

-tfce <H> <E> <connectivity>: enhance with TFCE, e.g. -tfce 2 0.5 6 (maybe change 6 to 26 for skeletons)
 -tfceS <H> <E> <connectivity> <X> <Y> <Z> <tfce_thresh>: show support area for voxel (X,Y,Z)
 -nan : replace NaNs (improper numbers) with 0
 -nanm : make NaN (improper number) mask with 1 for NaN voxels, 0 otherwise
 -rand : add uniform noise (range 0:1)
 -randn : add Gaussian noise (mean=0 sigma=1)
 -inm <mean> : (-i i ip.c) intensity normalisation (per 3D volume mean)
 -ing <mean> : (-l i ip.c) intensity normalisation, global 4D mean)

Matrix operations:

-tensor_decomp : convert a 4D (6-timepoint) tensor image into L1,2,3,FA,MD,MO,V1,2,3 (remaining image in pipeline is FA)

Kernel operations (set BEFORE filtering operation):

-kernel 3D : 3x3x3 box centered on target voxel (set as default kernel)
 -kernel 2D : 3x3x1 box centered on target voxel
 -kernel box <size> : all voxels in a box of width <size> centered on target voxel
 -kernel boxv <size> : <size>x<size>x<size> box centered on target voxel, CAUTION: size should be an odd number
 -kernel gauss <sigma> : gaussian kernel (sigma in mm, not voxels)
 -kernel sphere <size> : all voxels in a sphere of radius <size> mm centered on target voxel
 -kernel file <filename> : use external file as kernel
Spatial Filtering operations: N.B. all options apart from -s use the kernel _previously_ specified by -kernel
 -dilM : Mean Dilation of zero voxels (using non-zero voxels in kernel)
 -dilD : Modal Dilation of zero voxels (using non-zero voxels in kernel)
 -dilF : Maximum filtering of all voxels
 -ero : Erode by zeroing non-zero voxels when zero voxels found in kernel
 -eroF : Minimum filtering of all voxels
 -fmedian : Median Filtering
 -fmean : Mean filtering, kernel weighted (conventionally used with gauss kernel)
 -fmeanu : Mean filtering, kernel weighted, un-normalised (gives edge effects)
 -s <sigma> : create a gauss kernel of sigma mm and perform mean filtering
 -subsamp2 : downsamples image by a factor of 2 (keeping new voxels centred on old)
 -subsamp2offc : downsamples image by a factor of 2 (non-centred)

Dimensionality reduction operations:

(the "T" can be replaced by X, Y or Z to collapse across a different dimension)

-Tmean : mean across time
 -Tstd : standard deviation across time
 -Tmax : max across time
 -Tmaxn : time index of max across time
 -Tmin : min across time
 -Tmedian : median across time
 -Tperc <percentage> : nth percentile (0-100) of FULL RANGE across time
 -Tar1 : temporal AR(1) coefficient (use -odt float and probably demean first)

Basic statistical operations:

-pval : Nonparametric uncorrected P-value, assuming timepoints are the permutations; first timepoint is actual (unpermuted) stats image
 -pval0 : Same as -pval, but treat zeros as missing data
 -cpval : Same as -pval, but gives FWE corrected P-values
 -ztop : Convert Z-stat to (uncorrected) P
 -ptoz : Convert (uncorrected) P to Z

Multi-argument operations:

-roi <xmin> <xsize> <ymin> <ysize> <zmin> <zsize> <tmin> <tsize> : zero outside roi (using voxel coordinates)
 -bptf <hp_sigma> <lp_sigma> : (-t in ip.c) Bandpass temporal filtering; nonlinear highpass and Gaussian linear lowpass (with sigmas in volumes, not seconds); set either sigma<0 to skip that filter
 -roc <AROC-thresh> <outfile> [4Dnoiseonly] <truth> : take (normally binary) truth and test current image in ROC analysis against truth. <AROC-thresh> is usually 0.05 and is limit of Area-under-ROC measure FP axis. <outfile> is a text file of the ROC curve (triplets of values: FP TP threshold). If the truth image contains negative voxels these get excluded from all calculations. If <AROC-thresh> is positive then the [4Dnoiseonly] option needs to be set, and the FP rate is determined from this noise-only data, and is set to be the fraction of timepoints where any FP (anywhere) is seen, as found in the noise-only 4d-dataset. This is then controlling the FWE rate. If <AROC-thresh> is negative the FP rate is calculated from the zero-value parts of the <truth> image, this time averaging voxelwise FP rate over all timepoints. In both cases the TP rate is the average fraction of truth=positive voxels correctly found.

Combining 4D and 3D images:

If you apply a Binary operation (one that takes the current image and a new image together), when one is 3D and the other is 4D, the 3D image is cloned temporally to match the temporal dimensions of the 4D image.
 e.g. fslmaths input_volume -add input_volume2 output_volume
 fslmaths input_volume -add 2.5 output_volume
 fslmaths input_volume -add 2.5 -mul input_volume2 output_volume
 fslmaths 4D_input_volume -Tmean -mul -1 -add 4D_input_volume
 demeaned_4D_input_volume

FSL commands unserer Studie:

1. Brain Extraction:

```
/usr/local/fsl/bin/bet /home/vrozansk/MILUA/FSL-Tutorials/Lesion_study/P038/INITIAL/T2
/home/vrozansk/MILUA/FSL-Tutorials/Lesion_study/P038/INITIAL/T2_brain -f 0.2 -g 0
FSL-directory          input                                output
```

2. FLIRT:

```
/usr/local/fsl/bin/flirt -in /home/vrozansk/MILUA/FSL-
Tutorials/Lesion_study/P038/INITIAL/T2_brain.nii.gz -ref /home/vrozansk/MILUA/FSL-
Tutorials/Lesion_study/C001/FA_1 -out /home/vrozansk/MILUA/FSL-
Tutorials/Lesion_study/P038/INITIAL/T1flirt2FA_1.nii.gz -omat /home/vrozansk/MILUA/FSL-
Tutorials/Lesion_study/P038/INITIAL/T1flirt2FA_1.mat -bins 256 -cost normmi -searchrx -30
30 -searchry -30 30 -searchrz -30 30 -dof 12 -interp nearestneighbour
```

3. FNIRT

```
/usr/local/fsl/bin/fnirt --ref=/home/vrozansk/MILUA/FSL-Tutorials/Lesion_study/C001/FA_1 --
in=/home/vrozansk/MILUA/FSL-Tutorials/Lesion_study/P038/INITIAL/T2 --
aff=/home/vrozansk/MILUA/FSL-Tutorials/Lesion_study/P038/INITIAL/T1flirt2FA_1.mat
```

4. Applywarp

```
/usr/local/fsl/bin/applywarp --in=/home/vrozansk/MILUA/FSL-
Tutorials/Lesion_study/P038/INITIAL/T2 --ref=/home/vrozansk/MILUA/FSL-
Tutorials/Lesion_study/C001/FA_1 --warp=/home/vrozansk/MILUA/FSL-
Tutorials/Lesion_study/P038/INITIAL/T1fnirt2FA_1.nii.gz
```

5. Tracking:

```
rm -rf /home/vrozansk/MILUA/FSL-Tutorials/Lesion_study/C001/test
mkdir -p /home/vrozansk/MILUA/FSL-Tutorials/Lesion_study/C001/test
/usr/local/fsl/bin/probtrackx2 -x /home/vrozansk/MILUA/FSL-
Tutorials/Lesion_study/P001/ROI/ROI_P001_FA1.nii.gz -l --onewaycondition --pd -c 0.2 -S
2000 --steplength=0.5 -P 5000 --fibthresh=0.01 --distthresh=0.0 --sampvox=0.0 --forcedir --
opd -s /home/vrozansk/MILUA/FSL-Tutorials/Lesion_study/C001/bedpostX/merged -m
/home/vrozansk/MILUA/FSL-Tutorials/Lesion_study/C001/bedpostX/nodif_brain_mask --
dir=/home/vrozansk/MILUA/FSL-Tutorials/Lesion_study/C001/test
Log directory is: /home/vrozansk/MILUA/FSL-Tutorials/Lesion_study/C001/test
Running in seedmask mode
```

ROI:

```
#!/bin/sh
```

```
#Variables
```

```
cd /
```

```
fsldir=/usr/local/fsl
```

```
rootDir=/homermt/verena.rozanski/group-space/FSL-Tutorials/Lesion_study/Average/ROI
```

```
patientDir=/Symptomatic
```

```
NOW=$(date +"%T")
```

```
#3
```

```
NOW=$(date +"%T")
```

```
echo $NOW-3-START: smooth
```

```
RoiFileNames=`ls ${rootDir}/${patientDir}/ROI*`
```

```
echo 3-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
```

```
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
```

```
    RoiFileBase=`basename $ `
```

```
    echo 3-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
```

```
    ${fsldir}/bin/fslmaths ${rootDir}/${patientDir}/${RoiFileBase} -s 1
```

```
    ${rootDir}/${patientDir}/${RoiFileBase}_1
```

```
done
```

```
NOW=$(date +"%T")
```

```
echo $NOW-3-END: smooth
```

```
#3
```

```
NOW=$(date +"%T")
```

```
echo $NOW-3-START: binarise
```

```

RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/ROI* | grep _1`
echo 3-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $:`
    echo 3-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fsldir}/bin/fslmaths ${rootDir}${patientDir}/DTI/${RoiFileBase} -thrP 80
${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase}_80
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-3-END: binarise

#!/bin/sh

#Variables
cd /
fsldir=/usr/local/fsl
rootDir=/homermt/verena.rozanski/group-space/FSL-Tutorials/Lesion_study/Average/ROI
patientDir=/Symptomatic
NOW=$(date +"%T")

#3
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-3-START: binarise

RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/ROI* `
echo 3-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $:`
    echo 3-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fsldir}/bin/fslmaths ${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase} -bin
${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase}_bin
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-3-END: binarise

#!/bin/sh

#Variables
cd /
fsldir=/usr/local/fsl
rootDir=/homermt/verena.rozanski/group-space/FSL-Tutorials/Lesion_study/Average/ROI
patientDir=/Asymptomatic
NOW=$(date +"%T")

#3
NOW=$(date +"%T")

```

```
echo $NOW-3-START: binarise
```

```
RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/ROI*`
echo 3-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $:`
    echo 3-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fsldir}/bin/fslmaths ${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase} -bin
    ${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase}_bin
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-3-END: binarise
```

Zu 2.2.2:

Koregistrierung:

```
#!/bin/sh
```

```
#Variables
```

```
cd /
```

```
fsldir=/usr/local/fsl
```

```
rootDir=/home/vrozansk/MILUA/FSL-Tutorials/Lesion_study
```

```
patientDir=/P004
```

```
NOW=$(date +"%T")
```

```
#1
```

```
#echo $NOW-1-START: T1 2 FA_1
```

```
#Out=`${fsldir}/bin/flirt -in ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1_brain -ref
${rootDir}/FA_maps/FA_1 -out ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_1 -omat
${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_1.mat -bins 256 -cost normmi -searchrx -30 30 -
searchry -30 30 -searchrz -30 30 -dof 12 -interp nearestneighbour`
```

```
#echo $Out
```

```
#echo $NOW-1-END: T1 2 FA_1
```

```
#2
```

```
#echo $NOW-2-START: T1 2 FA_2
```

```
#Out=`${fsldir}/bin/flirt -in ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1_brain -ref
${rootDir}/FA_maps/FA_2 -out ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_2 -omat
${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_2.mat -bins 256 -cost normmi -searchrx -30 30 -
searchry -30 30 -searchrz -30 30 -dof 12 -interp nearestneighbour`
```

```
#echo $Out
```

```
#echo $NOW-2-END: T1 2 FA_2
```

```
#3
```

```
#echo $NOW-2-START: T1 2 FA_3
```

```
#Out=`${fsldir}/bin/flirt -in ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1_brain -ref
${rootDir}/FA_maps/FA_3 -out ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_3 -omat
```

```

${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_3.mat -bins 256 -cost normmi -searchrx -30 30 -
searchry -30 30 -searchrz -30 30 -dof 12 -interp nearestneighbour`
#echo $Out
#echo $NOW-2-END: T1 2 FA_3

```

```

#4
#echo $NOW-2-START: T1 2 FA_4
#Out=`${fsldir}/bin/flirt -in ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1_brain -ref
${rootDir}/FA_maps/FA_4 -out ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_4 -omat
${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_4.mat -bins 256 -cost normmi -searchrx -30 30 -
searchry -30 30 -searchrz -30 30 -dof 12 -interp nearestneighbour`
#echo $Out
#echo $NOW-2-END: T1 2 FA_4

```

```

#5
#echo $NOW-2-START: T1 2 FA_5
#Out=`${fsldir}/bin/flirt -in ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1_brain -ref
${rootDir}/FA_maps/FA_5 -out ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_5 -omat
${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_5.mat -bins 256 -cost normmi -searchrx -30 30 -
searchry -30 30 -searchrz -30 30 -dof 12 -interp nearestneighbour`
#echo $Out
#echo $NOW-2-END: T1 2 FA_5

```

```

#6
#echo $NOW-2-START: T1 2 FA_6
#Out=`${fsldir}/bin/flirt -in ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1_brain -ref
${rootDir}/FA_maps/FA_6 -out ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_6 -omat
${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_6.mat -bins 256 -cost normmi -searchrx -30 30 -
searchry -30 30 -searchrz -30 30 -dof 12 -interp nearestneighbour`
#echo $Out
#echo $NOW-2-END: T1 2 FA_6

```

```

#7
#echo $NOW-2-START: T1 2 FA_7
#Out=`${fsldir}/bin/flirt -in ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1_brain -ref
${rootDir}/FA_maps/FA_7 -out ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_7 -omat
${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_7.mat -bins 256 -cost normmi -searchrx -30 30 -
searchry -30 30 -searchrz -30 30 -dof 12 -interp nearestneighbour`
#echo $Out
#echo $NOW-2-END: T1 2 FA_7

```

```

#8
#echo $NOW-2-START: T1 2 FA_8
#Out=`${fsldir}/bin/flirt -in ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1_brain -ref
${rootDir}/FA_maps/FA_8 -out ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_8 -omat
${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_8.mat -bins 256 -cost normmi -searchrx -30 30 -
searchry -30 30 -searchrz -30 30 -dof 12 -interp nearestneighbour`
#echo $Out
#echo $NOW-2-END: T1 2 FA_8

```

```

#9
#echo $NOW-2-START: T1 2 FA_9
#Out=`${fsldir}/bin/flirt -in ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1_brain -ref
${rootDir}/FA_maps/FA_9 -out ${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_9 -omat
${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_9.mat -bins 256 -cost normmi -searchrx -30 30 -
searchry -30 30 -searchrz -30 30 -dof 12 -interp nearestneighbour`

```



```
#echo $Out
#echo $NOW-2-END: T1 2 FA_9

#10
#echo $NOW-2-START: T1 2 FA_10
#Out=`{fsldir}/bin/flirt -in ${rootDir}/${patientDir}/INITIAL/T1_brain -ref
${rootDir}/FA_maps/FA_10 -out ${rootDir}/${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_10 -omat
${rootDir}/${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_10.mat -bins 256 -cost normmi -searchrx -30 30 -
searchry -30 30 -searchrz -30 30 -dof 12 -interp nearestneighbour`
#echo $Out
#echo $NOW-2-END: T1 2 FA_10

#11
#echo $NOW-2-START: T1 2 FA_11
#Out=`{fsldir}/bin/flirt -in ${rootDir}/${patientDir}/INITIAL/T1_brain -ref
${rootDir}/FA_maps/FA_11 -out ${rootDir}/${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_11 -omat
${rootDir}/${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_11.mat -bins 256 -cost normmi -searchrx -30 30 -
searchry -30 30 -searchrz -30 30 -dof 12 -interp nearestneighbour`
#echo $Out
#echo $NOW-2-END: T1 2 FA_11

#12
#echo $NOW-2-START: T1 2 FA_12
#Out=`{fsldir}/bin/flirt -in ${rootDir}/${patientDir}/INITIAL/T1_brain -ref
${rootDir}/FA_maps/FA_12 -out ${rootDir}/${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_12 -omat
${rootDir}/${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_12.mat -bins 256 -cost normmi -searchrx -30 30 -
searchry -30 30 -searchrz -30 30 -dof 12 -interp nearestneighbour`
#echo $Out
#echo $NOW-2-END: T1 2 FA_12

#/usr/local/fsl/bin/flirt -in /mnt/vrozansk/Lesion_study/P001/INITIAL/T1_brain.nii.gz -ref
/mnt/vrozansk/Lesion_study/FA_maps/FA_1.nii.gz -out
/mnt/vrozansk/Lesion_study/P001/INITIAL/T1flirt2FA_1 -omat
/mnt/vrozansk/Lesion_study/P001/INITIAL/T1flirt2FA_1.mat -bins 256 -cost normmi -
searchrx -30 30 -searchry -30 30 -searchrz -30 30 -dof 12 -interp nearestneighbour

#3
echo $NOW-3-START: FNIRT: T1 2 FA_1
Out=`{fsldir}/bin/fnirt --ref=${rootDir}/FA_maps/FA_1 --in=${rootDir}/${patientDir}/INITIAL/T1
--aff=${rootDir}/${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_1.mat --
cout=${rootDir}/${patientDir}/INITIAL/T1fnirt2FA_1 `
echo $Out
echo $NOW-3-END: FNIRT: T1 2 FA_1

#3
echo $NOW-3-START: FNIRT: T1 2 FA_2
Out=`{fsldir}/bin/fnirt --ref=${rootDir}/FA_maps/FA_2 --in=${rootDir}/${patientDir}/INITIAL/T1
--aff=${rootDir}/${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_2.mat --
cout=${rootDir}/${patientDir}/INITIAL/T1fnirt2FA_2 `
echo $Out
echo $NOW-3-END: FNIRT: T1 2 FA_2
```

#3

```
echo $NOW-3-START: FNIRT: T1 2 FA_3
Out=`${fslidir}/bin/fnirt --ref=${rootDir}/FA_maps/FA_3 --in=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1
--aff=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_3.mat --
cout=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1fnirt2FA_3`
echo $Out
echo $NOW-3-END: FNIRT: T1 2 FA_3
```

#3

```
echo $NOW-3-START: FNIRT: T1 2 FA_4
Out=`${fslidir}/bin/fnirt --ref=${rootDir}/FA_maps/FA_4 --in=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1
--aff=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_4.mat --
cout=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1fnirt2FA_4`
echo $Out
echo $NOW-3-END: FNIRT: T1 2 FA_4
```

#3

```
echo $NOW-3-START: FNIRT: T1 2 FA_5
Out=`${fslidir}/bin/fnirt --ref=${rootDir}/FA_maps/FA_5 --in=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1
--aff=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_5.mat --
cout=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1fnirt2FA_5`
echo $Out
echo $NOW-3-END: FNIRT: T1 2 FA_5
```

#3

```
echo $NOW-3-START: FNIRT: T1 2 FA_6
Out=`${fslidir}/bin/fnirt --ref=${rootDir}/FA_maps/FA_6 --in=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1
--aff=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_6.mat --
cout=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1fnirt2FA_6`
echo $Out
echo $NOW-3-END: FNIRT: T1 2 FA_6
```

#3

```
echo $NOW-3-START: FNIRT: T1 2 FA_7
Out=`${fslidir}/bin/fnirt --ref=${rootDir}/FA_maps/FA_7 --in=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1
--aff=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_7.mat --
cout=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1fnirt2FA_7`
echo $Out
echo $NOW-3-END: FNIRT: T1 2 FA_7
```

#3

```
echo $NOW-3-START: FNIRT: T1 2 FA_8
Out=`${fslidir}/bin/fnirt --ref=${rootDir}/FA_maps/FA_8 --in=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1
--aff=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_8.mat --
cout=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1fnirt2FA_8`
echo $Out
echo $NOW-3-END: FNIRT: T1 2 FA_8
```

#3

```
echo $NOW-3-START: FNIRT: T1 2 FA_9
Out=`${fslidir}/bin/fnirt --ref=${rootDir}/FA_maps/FA_9 --in=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1
--aff=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_9.mat --
cout=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1fnirt2FA_9`
```

```

echo $Out
echo $NOW-3-END: FNIRT: T1 2 FA_9

#3
echo $NOW-3-START: FNIRT: T1 2 FA_10
Out=`${fsldir}/bin/fnirt --ref=${rootDir}/FA_maps/FA_10 --
in=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1 --aff=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_10.mat -
-cout=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1fnirt2FA_10`
echo $Out
echo $NOW-3-END: FNIRT: T1 2 FA_10

#3
echo $NOW-3-START: FNIRT: T1 2 FA_11
Out=`${fsldir}/bin/fnirt --ref=${rootDir}/FA_maps/FA_11 --
in=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1 --aff=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_11.mat -
-cout=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1fnirt2FA_11`
echo $Out
echo $NOW-3-END: FNIRT: T1 2 FA_11

#3
echo $NOW-3-START: FNIRT: T1 2 FA_12
Out=`${fsldir}/bin/fnirt --ref=${rootDir}/FA_maps/FA_12 --
in=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1 --aff=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1flirt2FA_12.mat -
-cout=${rootDir}${patientDir}/INITIAL/T1fnirt2FA_12`
echo $Out
echo $NOW-3-END: FNIRT: T1 2 FA_12

```

Normalisierung:

```

#!/bin/sh

#Variables
cd /
fsldir=/usr/local/fsl
rootDir=/homermt/florian.wick/group-space/FSL-Tutorials/Lesion_study
patientDir=/C002
NOW=$(date +"%T")

#1
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-3-START: APPLYWARP: fdt path to MNI

RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/DTI/*Ptx* | grep Ptx`
echo 3-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $ `
    echo 3-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fsldir}/bin/applywarp --ref=${fsldir}/data/standard/FMRIB58_FA_1mm --
in=${rootDir}${patientDir}/DTI/${RoiFileBase}/fdt_paths --
warp=${rootDir}${patientDir}/FA_2fnirt2FMRIB58 --
out=${rootDir}${patientDir}/DTI/${RoiFileBase}_MNI --interp=nn

```

```
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-3-END: APPLYWARP: fdt path to MNI
```

```
#3
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-3-START: smooth

RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/DTI/*Ptx* | grep _MNI`
echo 3-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $ :`
    echo 3-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fslmdir}/bin/fslmaths ${rootDir}${patientDir}/DTI/${RoiFileBase} -s 1
${rootDir}${patientDir}/DTI/${RoiFileBase}_1
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-3-END: smooth
```

```
#3
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-3-START: threshold 80%

RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/DTI/*Ptx* | grep _1`
echo 3-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $ :`
    echo 3-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fslmdir}/bin/fslmaths ${rootDir}${patientDir}/DTI/${RoiFileBase} -thrP 80
${rootDir}${patientDir}/DTI/${RoiFileBase}_80
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-3-END: threshold 80%
```

Zu 2.2.3:

Preprocessing:

```
#!/bin/sh

#Variables
cd /
fslmdir=/usr/local/fsl
rootDir=/home/vrozansk/vrozansk-workspace/Lesion_study
patientDir=/C001
NOW=$(date +"%T")
```

```
#1
echo $NOW-2-START: preprocessing, bedpostX
Out=`${fsl_dir}/bin/bedpostx ${rootDir}/${patientDir}/bedpostX`

echo $Out
echo $NOW-1-END: preprocessing, bedpostX

#switching from /home/vrozansk to /mnt/vrozansk/Lesion_study/C001
#bedpostx /mnt/vrozansk/Lesion_study/C001/bedpostX --nf=2 --fudge=1 --bi=1000
#/usr/local/fsl/bin/bedpostx /mnt/vrozansk/Lesion_study/C001/bedpostX --nf=2 --fudge=1 --
bi=1000
#subjectdir is /mnt/vrozansk/Lesion_study/C001/bedpostX
#Making bedpostx directory structure
#Queuing preprocessing stages
```

Zu 2.2.4:

DTI-Tracking:

```
#!/bin/sh

#Variables
cd /
fsl_dir=/usr/local/fsl
rootDir=/homermt/florian.wick/group-space/FSL-Tutorials/Lesion_study
patientDir=/C014
NOW=$(date +"%T")

#3:
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-3-START: Perform DTI-tracking

RoiFileNames=`ls ${rootDir}/${patientDir}/ROI2/ROI*`
echo 3-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $ .nii.gz`
    echo 3-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    rm -rf ${rootDir}/${patientDir}/ROI2/${RoiFileBase}_Ptx
    mkdir -p ${rootDir}/${patientDir}/ROI2/${RoiFileBase}_Ptx
    ${fsl_dir}/bin/probtrackx2 -x ${rootDir}/${patientDir}/ROI2/${RoiFileBase} -l --
onewaycondition --pd -c 0.2 -S 2000 --steplength=0.5 -P 5000 --fibthresh=0.01 --
distthresh=0.0 --sampvox=0.0 --forcedir --opd -s ${rootDir}/${patientDir}/bedpostX/merged -m
${rootDir}/${patientDir}/bedpostX/nodif_brain_mask --
dir=${rootDir}/${patientDir}/ROI2/${RoiFileBase}_Ptx
done

NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-3-END: Perform DTI-tracking
```

```
#!/bin/sh

#Variables
cd /
fsldir=/usr/local/fsl
rootDir=/homermt/verena.rozanski/group-space/FSL-
Tutorials/Lesion_study/Average/Symptomatic
patientDir=/Analysis
NOW=$(date +"%T")

#3
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-3-START: threshold 90

RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/ROI*`
echo 3-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $:`
    echo 3-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fsldir}/bin/fslmaths ${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase} -thrP 90
${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase}_90
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-3-END: threshold 90

#3
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-3-START: binarise

RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/ROI* | grep _90`
echo 3-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $:`
    echo 3-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fsldir}/bin/fslmaths ${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase} -bin
${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase}_bin
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-3-END: binaries
```

Zu 2.3:

Statistics:

```
#!/bin/sh

#Variables
cd /
fsldir=/usr/local/fsl
rootDir=/homermt/verena.rozanski/group-space/FSL-Tutorials/Lesion_study/Average
patientDir=/Asymptomatic/Quantification
```

```
NOW=$(date +"%T")
```

```
#1
```

```
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-START: mean intensity, Thalamus motor
RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/ROI*`
echo 2-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $:`
    echo 2-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fsldir}/bin/fslstats ${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase} -k
    ${rootDir}/Regions/Mask_M1_left.nii.gz -M
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-END: mean intensity, Thalamus motor
```

```
#2
```

```
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-START: mean intensity, thalamus, occipital
RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/ROI*`
echo 2-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $:`
    echo 2-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fsldir}/bin/fslstats ${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase} -k
    ${rootDir}/Regions/Mask_occ_left.nii.gz -M
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-END: mean intensity, thalamus, occipital
```

```
#3
```

```
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-START: mean intensity, thalamus, prefrontal
RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/ROI*`
echo 2-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $:`
    echo 2-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fsldir}/bin/fslstats ${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase} -k
    ${rootDir}/Regions/ask_PFC_left.nii.gz -M
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-END: mean intensity, thalamus, prefrontal
```

```
#3
```

```
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-START: mean intensity, thalamus, premotor
RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/ROI*`
echo 2-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $:`
```

```

        echo 2-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
        ${fsldir}/bin/fslstats ${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase} -k
${rootDir}/Regions/Mask_PMC_left.nii.gz -M
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-END: mean intensity, thalamus, premotor

```

```

#3
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-START: mean intensity, thalamus, posterior parietal
RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/ROI*`
echo 2-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $:`
    echo 2-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fsldir}/bin/fslstats ${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase} -k
${rootDir}/Regions/Mask_PPC_left.nii.gz -M
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-END: mean intensity, thalamus, posterior parietal

```

```

#3
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-START: mean intensity, thalamus, sensory
RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/ROI*`
echo 2-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $:`
    echo 2-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fsldir}/bin/fslstats ${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase} -k
${rootDir}/Regions/Mask_S1_left.nii.gz -M
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-END: mean intensity, thalamus, sensory

```

```

#3
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-START: mean intensity, thalamus, temporal
RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/ROI*`
echo 2-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $:`
    echo 2-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fsldir}/bin/fslstats ${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase} -k
${rootDir}/Regions/Mask_Temp_left.nii.gz -M
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-END: mean intensity, thalamus, temporal

```



```
#!/bin/sh

#Variables
cd /
fsldir=/usr/local/fsl
rootDir=/homermt/verena.rozanski/group-space/FSL-Tutorials/Lesion_study/Average
patientDir=/Asymptomatic/Quantification
NOW=$(date +"%T")
```

```
#1
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-START: mean intensity, Putamen left
RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/ROI*`
echo 2-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $ :`
    echo 2-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fsldir}/bin/fslstats ${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase} -k
    ${rootDir}/Regions/Mask_left_putamen.nii.gz -M
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-END: mean intensity, Putamen left
```

```
#2
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-START: mean intensity, Thalamus left
RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/ROI*`
echo 2-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $ :`
    echo 2-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fsldir}/bin/fslstats ${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase} -k
    ${rootDir}/Regions/Mask_Left_Thalamus.nii.gz -M
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-END: mean intensity, Thalamus left
```

```
#3
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-START: mean intensity, STN left
RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/ROI*`
echo 2-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $ :`
    echo 2-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fsldir}/bin/fslstats ${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase} -k
    ${rootDir}/Regions/Mask_template_subthalamicnucleus.nii.gz -M
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-END: mean intensity, STN left
```

```
#3
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-START: mean intensity, STN right
RoiFileNames=`ls ${rootDir}${patientDir}/ROI*`
echo 2-RoiFileNames - ${RoiFileNames}
for ROI in ${RoiFileNames} ; do
    RoiFileBase=`basename $ :`
    echo 2-RoiFileBase - ${RoiFileBase}
    ${fsldir}/bin/fslstats ${rootDir}${patientDir}/${RoiFileBase} -k
    ${rootDir}/Regions/Mask_template_subthalamicnucleus_R.nii.gz -M
done
NOW=$(date +"%T")
echo $NOW-1-END: mean intensity, STN right
```

Danksagung

Abschließend möchte ich meinen herzlichsten Dank jenen Menschen aussprechen, ohne deren Hilfe der Abschluss dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zu allererst danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Kai Bötzel für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Ganz besonderen Dank schulde ich Frau Dr. med. Verena Rozanski, die mir als Betreuerin dieser Arbeit jederzeit ein offenes Ohr geschenkt hat und bei allerlei Fragen nützliche Antworten parat hatte. Zusammen erfolgte die Einarbeitung in Softwareprogramme und eine wechselseitige Begutachtung der methodischen Arbeitsschritte, bis hin zur Unterstützung bei der Ausarbeitung und Finalisierung der Arbeit.

Ebenso gilt größter Dank allen Mitarbeitern des Instituts für klinische Radiologie der LMU München Großhadern, der Abteilung für Neurologie der LMU München Großhadern und des Instituts für Schlaganfall- und Demenzforschung der LMU München, ohne deren Mithilfe die ausführliche Datenerhebung nicht möglich gewesen wäre.

Außerdem möchte ich den Mitarbeitern der INESC TEC and Faculty of Engineering, University of Porto, insbesondere Sérgio Tafula und Joao Paulo Silva Cunha für die Unterstützung bei Softwarefragen im Rahmen der Datenverarbeitung danken.

Der größte Dank gilt allerdings meinen Eltern, denen ich diese Arbeit von ganzem Herzen widme - ohne sie hätte ich all diese Zeilen nie verfassen können.